

HOSPITAL CURRY CABRAL (LISBOA)
UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA

ATRASOS PUBERTÁRIOS

Orientação clínica, diagnóstica e terapêutica

Ana Agapito ⁽¹⁾, Ana Estriga ⁽¹⁾, Elisete Cortes ⁽¹⁾,
Fernando Malheiro ⁽²⁾ e Charneco da Costa ⁽³⁾

RESUMO. A variabilidade individual da maturação do ser humano faz que a definição e diagnóstico de atraso pubertário sejam apoiadas, por um lado, em dados estatísticos, por outro lado em critérios bem estabelecidos (tabelas de Tanner). A classificação etiológica, com as consequentes implicações terapêuticas, poderá apresentar dificuldades mormente no que respeita à distinção entre atraso pubertário simples e hipogonadismo hipogonadotrófico — as provas dinâmicas requerem uma interpretação atenta, conjugada com a clínica e, necessariamente, o estabelecimento dum protocolo que permita respostas com valor diferencial. Salientam-se os atrasos pubertários simples pela sua frequência (90% dos casos) e apontam-se linhas gerais da terapêutica desta e das outras etiologias de puberdade atrasada.

Na trajectória do desenvolvimento do ser humano, desde a sua concepção até à maturidade, a puberdade representa, sem dúvida, uma das etapas mais complexas e mais fascinantes tanto para quem a vive como para quem ao seu estudo se dedica.

⁽¹⁾ Interna dos Internatos de Especialidade.

⁽²⁾ Especialista de Endocrinologia.

⁽³⁾ Chefe de Serviço de Endocrinologia.

A Puberdade caracteriza-se pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários, aliado a um surto de crescimento estatoponderal — o «pulo» pubertário. Pais e adolescentes inquietam-se e procuram o médico, na ausência daquelas características, tendo como padrão comparativo adolescentes da mesma idade e do seu relacionamento que apresentam já um aspecto próximo do da idade adulta. Outra possibilidade é a de o próprio médico constatar uma imaturidade numa idade inabitual.

É importante, por consequência:

- 1.º Definir-se atraso pubertário
- 2.º Precisar métodos de diagnóstico
- 3.º Propor um eventual tratamento

A cronologia exacta do início, progressão e conclusão, bem como os graus de crescimento linear, aumento ponderal e dos caracteres sexuais secundários são variáveis segundo os indivíduos, os factores ambientais, a época e as condições de vida.

É necessário recorrermos a dados estatísticos para definir atraso pubertário: ausência de aparecimento dos caracteres sexuais secundários numa idade em que mais de 95% das crianças iniciam a sua puberdade.

Daqui decorre que a apreciação do desenrolar das características sexuais secundárias deve ser feita com critério tão objectivo quanto possível e, neste particular, a consulta das tabelas de Marshall e Tanner, estabelecidas para a população inglesa, é hoje mundialmente aceite, com as devidas pequenas adaptações que as particularidades da população estudada impõem.

As tabelas baseiam-se num conjunto de critérios de semiologia clínica que permitem escalonar o desenvolvimento pubertário em cinco estádios, tendo em conta:

- no rapaz — dimensões dos testículos
— dimensões do pénis
— pilosidade púbica

na rapariga — desenvolvimento mamário
 — pilosidade púbica
 — morfologia vulvar

Na Fig. 1 vemos, duma forma esquemática, a evolução do desenvolvimento dos genitais externos no sexo masculino desde um estágio I, de impuberismo, até ao estágio V de maturação alcançada e onde o início do aumento de volume testicular, correspondente ao estágio II, representa o primeiro índice de puberdade masculina.

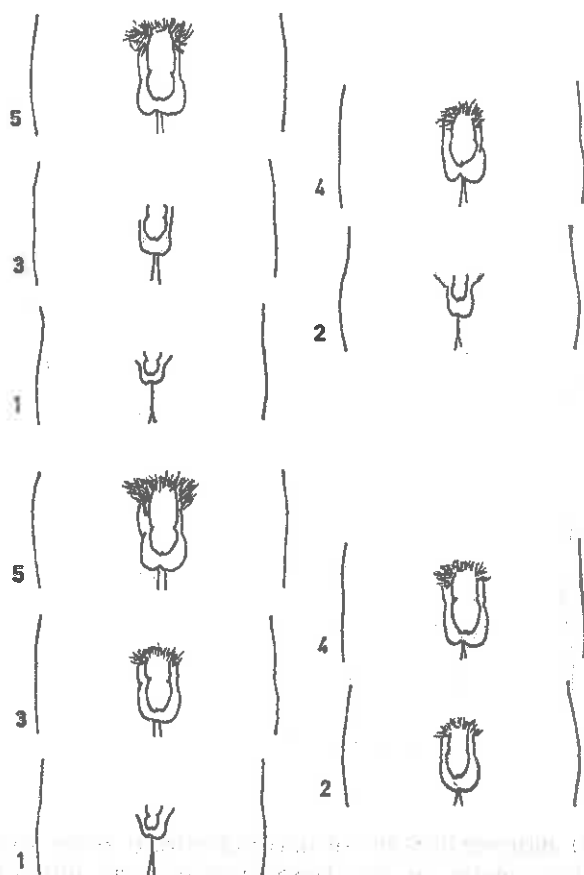


Fig. 1 — Estádio pubertário nos rapazes

Na rapariga (Fig. 2), o mesmo tipo de cotação, tendo obviamente como ponto de referência principal o desenvolvimento mamário, correspondendo o aparecimento do «botão mamário» ao estágio II.



Fig. 2 — Estádio pubertário nas raparigas (Marshall e Tanner)

O diagnóstico de atraso pubertário pode fazer-se nos dois sexos se nos reportarmos a um outro parâmetro, a idade óssea. Esta é um bom índice geral de maturação. Com uma idade óssea superior a 13,5 anos

no rapaz e 11 anos na rapariga a ausência de qualquer estigma inicial de puberdade é patológica.

No caso de verificar-se atraso da maturação óssea, considera-se como limite a partir do qual pode existir atraso pubertário, no rapaz a idade cronológica de 16 anos e na rapariga a de 14 anos.

Perante a constatação duma puberdade atrasada, o problema seguinte é o de distinguir entre Atraso Pubertário Simples ou Constitucional e Insuficiência Gonadotrófica Hipotálamo-Hipofisária, ou Insuficiência Gonadal Primitiva.

Em primeiro lugar, o contexto clínico pode e deve dar-nos uma orientação. Assim:

- um atraso de desenvolvimento somático harmonioso que afecta, simultaneamente e no mesmo grau, a estatura, idade óssea e caracteres secundários, aliado a antecedentes similares nos pais ou irmãos é a favor da primeira possibilidade, isto é, de um Atraso Pubertário simples e que constitui, na prática, cerca de 90% dos casos de Puberdade Atrasada. Não se trata propriamente duma endocrinopatia, mas de situação extrema na cronologia normal da maturização pubertária. A experiência mostra-nos que a maior parte das vezes já existem sinais discretos do início da puberdade (por ex., no rapaz testículos aumentados de volume em relação ao restante estado de impuberismo), prenúncio de que a puberdade se irá desenrolar a mais ou menos curto prazo e de forma normal, só que deslocada no tempo. A curva de crescimento é parâmetro essencial para o diagnóstico desta situação. Permite reconhecer a evolução longitudinal, os desvios estaturais em diferentes idades e detecção da ausência do «pulo» pubertário.

Neste contexto, e antes de admitirmos uma situação de Atraso Pubertário Simples como «essencial»,

importa eliminar situações responsáveis por um atraso simples, mas secundário:

1. Afecções crónicas (má-nutrição calórico-proteica; má-absorção intestinal; cardiopatias congénitas; nefropatias crónicas; corticoterapia contínua e prolongada; diabetes mellitus tipo I de tratamento irregular e alimentação inadequada). No entanto, é excepcional que tal afecção se descubra por ocasião dum atraso pubertário, que não é mais do que um epifenómeno.

2. Défice isolado de hormona do crescimento — a puberdade tardia está de acordo com o atraso de maturação óssea e pode ser normal no seu desenrolar.

3. Hipotiroidismo — se manifestado na idade da adolescência pode ser responsável por um atraso pubertário de alguns anos.

4. Obesidade excessiva no rapaz — ao criar uma adipomastia e submergir os genitais externos dá um falso aspecto de hipogonadismo — o chamado «falso síndrome adiposo-genital», situação bastante frequente.

Excluídas estas eventuais causas de atraso pubertário simples secundário, fica-nos o chamado atraso pubertário simples essencial com os critérios clínicos de diagnóstico que se esquematizam no Quadro I.

Quadro I

ATRASO PUBERTÁRIO SIMPLES ESSENCIAL CRITÉRIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO

- 1 — Ausência de sinais ou sintomas relativos aos vários aparelhos e sistemas
- 2 — Hábitos alimentares e estado de nutrição adequados
- 3 — Morfotipo normal, harmonioso (relação segmento superior/segmento inferior; envergadura; genitais externos)
- 4 — Atraso da idade óssea (1,5 - 4 anos)
- 5 — Crescimento linear de, pelo menos, 3,75 cm/ano (média 5 cm/ano)
- 6 — História familiar de atraso pubertário

O diagnóstico de Hipogonadismo Hipogonadotrófico como causa de um atraso pubertário pode ser facilmente evocado perante síndromas polimalformativos congénitos como os de Lawrence-Moon-Biedl ou de Prader-Willi. Será também relativamente fácil, se inserido num quadro de panhipopituitarismo que desenhará um infantilismo verdadeiro, ou perante sinais ou sintomas de um tumor da base do cérebro (daqui a importância das radiografias de crânio e sela turca, exames neurológico e oftalmológico).

Torna-se difícil reconhecer as situações de défice isolado de gonadotrofinas. Alguns dados do interrogatório ou do exame físico podem ajudar-nos:

- o chamado «habitus eunucóide»
 - grande estatura
 - envergadura superior à altura
 - segmento inferior maior que o segmento superior
 - adiposidade abdomino-torácica
 - genitais externos infantis
 - atraso dos caracteres sexuais secundários
- o sentido do olfacto deve ser sistematicamente pesquisado, a sua ausência fazendo suspeitar do síndrome de Kallmann ou displasia olfato-genital que associa uma insuficiência gonadotrófica a uma anosmia.
- uma criptorquidia pode ser devida a um défice de gonadotrofinas e a constatação de tal anomalia deve fazer-nos pensar nele.

No Quadro II estão esquematizadas as principais etiologias de insuficiência gonadotrófica hipotálamo-hipofisária.

O aspecto clínico dos impuberismos por lesão primitiva das gónadas varia segundo a causa. Os caracteres sexuais secundários estão ausentes ou serão incompletos. É frequente existir uma ligeira pilosidade púbica devido à actividade androgénica supra-renal. O facto «major» que é a ausência de gónadas ou as

Quadro II

INSUFICIÊNCIA GONADOTRÓFICA HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIA (HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO)

A — Doenças Hipotalâmicas

1 — Défice congénito de LHRH

- familiar
- esporádico
- sind. de Kallmann
- sind. de Lawrence — Moon — Biedl
- sind. de Prader — Willi
- ataxia de Friedreich

2 — Défice adquirido de LHRH

- infecções (encefalite), sarcoidose, tuberculose)
- neoplasias (tumores hipotalâmicos primários; cranio-faringioma)

B — Doenças Hipofisárias

1 — Défice congénito de gonadotrofinas

- panhipopituitarismo idiopático
- défice isolado de FSH e/ou LH
- microcefalia

2 — Défice adquirido de gonodotrofinas

- infecções
- neoplasias
- histiocitose x Hemocromatose
- pós-traumático

VERDAIN BARNES (adaptado)

suas muito reduzidas dimensões é clinicamente evidente no rapaz. Na rapariga serão necessárias a celioscopia e a ecografia para o demonstrar.

O síndrome de Turner na sua forma completa associando um nanismo às dismorfias periféricas bem caracterizadas não coloca grandes problemas de

diagnóstico. Mas é necessário conhecer a relativa frequência de formas «minor». Do ponto de vista prático, um hipogonadismo numa rapariga de baixa estatura devesse levar-nos a pesquisar a cromatina sexual de Barr (ausente em 2/3 dos casos de Turner) e estudar o cariótipo (45×0 ou mosaicos).

Na agenesia gonadal pura — ausência ou carácter rudimentar das suas gónadas num indivíduo de fenótipo feminino normal ou estatura superior à normal e sem elementos do morfotipo Turner — a cromatina sexual é positiva e o cariotipo normal. Aqui, a elevação das gonadotrofinas basais permite o diagnóstico, confirmado eventualmente por celioscopia e ecografia.

O síndrome de Klinefelter (47 XXY) apresenta-se mais vulgarmente por uma diminuição de volume dos testículos (pequenos e duros) num indivíduo de fenótipo masculino.

No Quadro III figuram as etiologias das insuficiências gonadais primitivas.

Nos insuficientes gonadais os doseamentos hormonais e as provas de estimulação são, por vezes, normais antes da adolescência, elevando-se a FSH e a LH só depois desta, com resposta exagerada ao LHRH.

Com a prova da HCG demonstra-se uma ausência de elevação de testosterona nos hipogonadismos hipergonadotróficos masculinos.

Deixamos para o final o problema do diagnóstico diferencial entre atraso pubertário simples e hipogonadismo hipogonadotrófico, no plano biológico.

Julgou ter-se encontrado a solução utilizando dois testes:

1. Prova do Clomifeno
2. Prova do LHRH

1. A prova do citrato clomifeno, que é uma substância antiestrogénica que se fixa competi-

Quadro III

INSUFICIÊNCIAS GONADAIS PRIMITIVAS (Hipogonadismo Hipergonadotrófico)

1 — CONGÊNITO

- Síndrome de Klinefelter (47xxy e mosaicos)
- Síndrome de Turner (45xo e mosaicos)
- Síndrome de Noonan
- Mitotonia distrófica
- Síndrome xyy
- Anorquia

2 — ADQUIRIDO

- Alcoolismo crônico; cirrose hepática.
- Infecções (gonorreia, tuberculose, orquite)
- Castração cirúrgica
- Irradiação e quimioterapia
- Pós-traumático
- Causa desconhecida

- 3 — Pseudo-hermafroditismo masculino completo
- Pseudo-hermafroditismo masculino incompleto
- Alteração dos receptores andrógenos
 - Deficiência da 5 α redutase
 - Alteração da biosíntese da testosterona
 - Ausência do factor inibidor muleriano

Donald Killinger

vamente aos receptores hipotalâmicos dos estrogêneos bloqueando o feedback esteróide, não dá resultados positivos antes do estágio III (Tanner) da puberdade. Em termos práticos, ao adolescente que se nos depara com um atraso pubertário não será certamente fácil aceitar esperar até essa altura para confiar na importância do significado positivo do teste.

2. Prova do LHRH (hormona hipotalâmica de liberação de gonadotrofinas que nos dá a no-

ção de reserva hipofisária em FSH e LH): uma resposta normal para a idade óssea em FSH e LH, isto é, uma resposta de LH superior à obtida nos indivíduos impúberes e uma resposta fraca de FSH será compatível com o diagnóstico de atraso pubertário simples; uma resposta fraca ou ausente das duas gonadotrofinas será o favor de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Entre vários casos de atraso pubertário simples observados na nossa consulta em que efectuamos a prova de LHRH (injecção endovenosa de $100\text{ }\mu\text{g}$ de LHRH), seleccionamos seis (Fig. 3) que demonstraram todos eles uma resposta de tipo pré-púbere; elevação acentuada de LH, superior à de FSH.

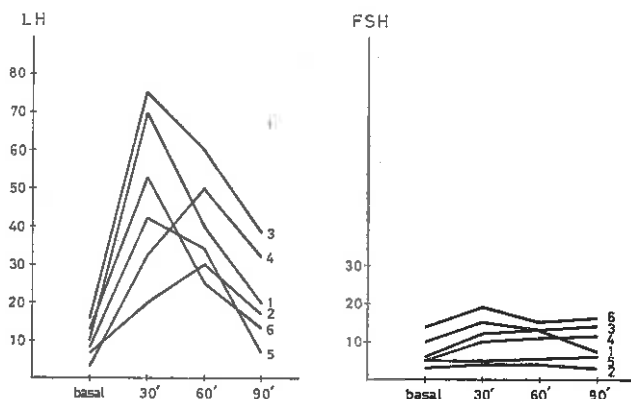


Fig. 3 — Respostas de LH e FSH à estimulação com LHRH ($100\text{ }\mu\text{g}$) em 6 casos de atraso pubertário simples essencial.

Na Fig. 4 estão registadas as respostas de LH e FSH de um caso de síndrome de Kallmann e de um hipogonadismo hipogonadotrófico com hiperprolactinemia, qualquer deles com respostas muito baixas.

Mas esta é uma interpretação demasiado simplista.

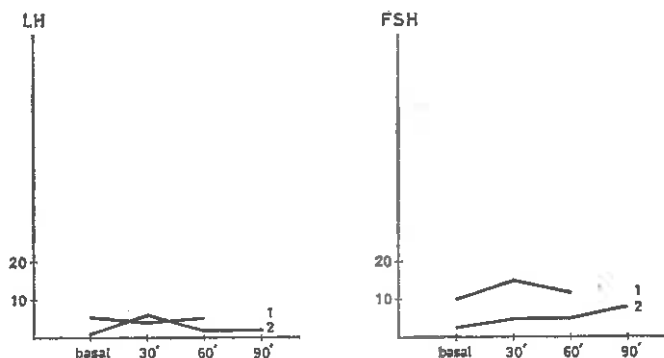


Fig. 4 — Prova de LHRH ($100\mu\text{g}$) num caso de síndrome de Kallman (1) e num caso de hipogonadismo hipogonadotrófico com hiperprolactinemia (2).

Na realidade, sabemos que 20% dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico podem responder normalmente ao LHRH e, por outro lado, como podemos constatar na Fig. 5, a dispersão dos valores individuais mostra que para valores baixos é difícil a distinção entre as duas situações.

Na Fig. 6 apresentamos em gráfico as respostas à prova do LHRH de 4 casos de síndrome de Prader-Willi da nossa casuística, situação que como sabemos é tida como um hipogonadismo hipogonadotrófico, e em que verificámos que dois deles (casos 1 e 2) se comportam como atrasos pubertários simples, com uma resposta de tipo pré-púbere (LH superior e FSH).

Recentemente, estudos efectuados por Lange e cols. na Universidade de Groningen (Holanda), em que se utiliza a infusão de LHRH por um período de 4 horas, em vez de injeção única, parecem dar-nos um auxílio no diagnóstico diferencial destas situações:

- no atraso constitucional (DP — «Delayed Puberty») é possível induzir a libertação de LH de um 2.º «pool» hipofisário, de síntese «de novo», enquanto no hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) a LH hipofisária se esgota progres-

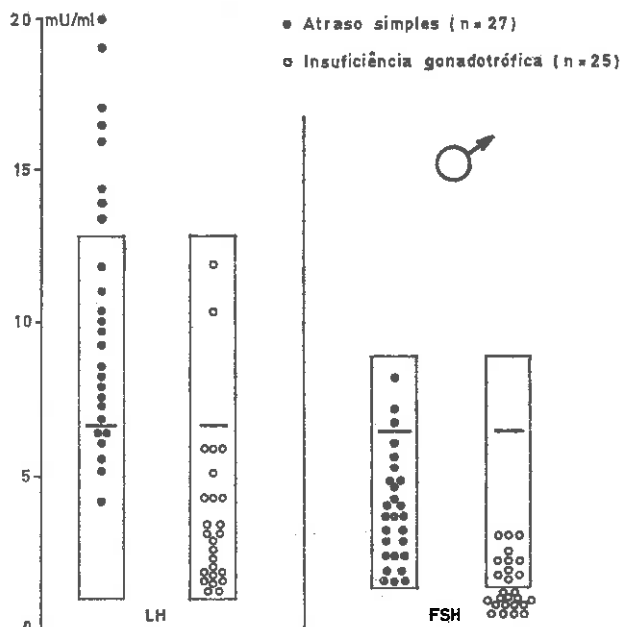


Fig. 5 — Respostas das gonadotrofinas ao LHRH nos rapazes com atraso pubertário simples e com insuficiência gonadotrófica. Os retângulos e as barras horizontais correspondem respectivamente às zonas de dispersão e às médias das respostas normais das crianças impúberes. (P. Garnier).

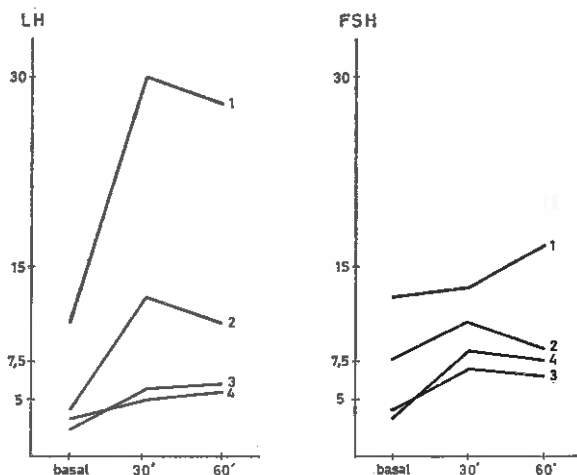


Fig. 6 — Respostas de LH e FSH à estimulação com LHRH em 4 casos de síndrome de Prader-Willi.

sivamente durante a estimulação contínua (Fig. 7).

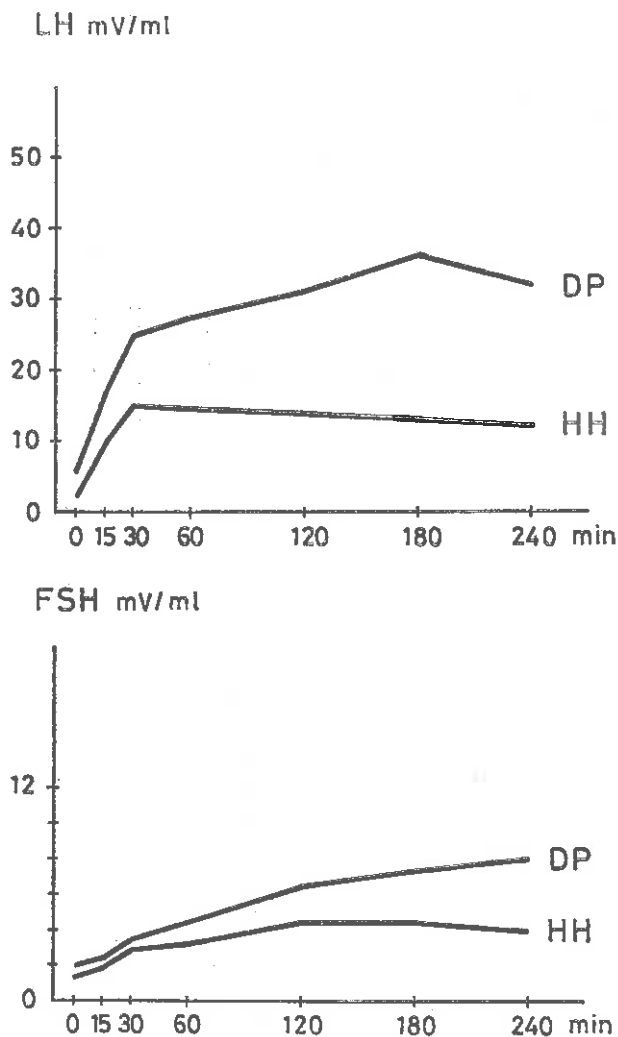


Fig. 7 — Efeito da infusão de LHRH nos níveis séricos de FSH e LH no Hipogonadismo Hipogonatrófico (HH) e no Atraso Constitucional de Puberdade (DP) — Lange; Snope; Doorenbos.

A resposta da prolactina é estimulação com TRH, para diferenciar o atraso pubertário simples do hipogonadismo hipogonadotrófico, surge actualmente como uma hipótese válida de auxílio diagnóstico. Na primeira situação, obtém-se respostas com valores de prolactina que atingem um «pico» de, pelo menos, 22 ng/ml, permanecendo abaixo destes níveis no caso de hipogonadismo hipogonadotrófico.

TERAPÊUTICA

A terapêutica dos atrasos pubertários será orientada de acordo com a etiologia, mas a terapêutica com gonadotrofinas será, por mais fisiológica, a mais satisfatória (Fig. 8).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO — TERAPÊUTICA

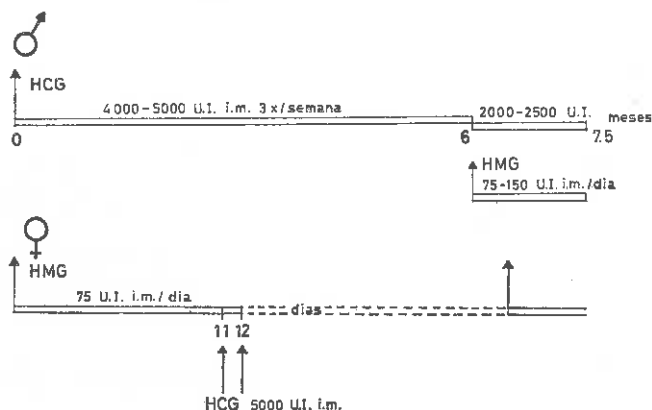


Fig. 8

No rapaz, o esquema que utilizamos é o seguinte:

HCG — 4000 - 5000 U.I. i.m. 3 vezes por semana, durante 6 meses, findo o que reduzimos a dose para metade e introduzimos HMG - 75 - 150 U.I. diários ou em dias alternados.

Na rapariga preconizamos:

HMG — 75 U.I. i.m. por dia, durante 12 dias

HCG — 1 injeção i.m. 5000 U.I. nos dias 11 e 12, a que se segue uma pausa de 2 semanas. Com esta terapêutica há o risco de rotura intraperitoneal de quistos foliculares, pelo que a não utilizamos repetidamente.

Quanto à administração de LHNH (500 μ g de 8/8 horas por via subcutânea) só justificável nas situações em que haja integridade da hipófise — prévia resposta normal ao teste do LHRH — parece dar resultados que qualificamos de promissores. Existem igualmente preparados de LHRH sob a forma de spray nasal, ainda não comercializados entre nós.

O tratamento dos hipogonadismos hipergonadotróficos será puramente substitutivo, com esteróides sexuais, obtendo-se geralmente uma diferenciação sexual secundária mais completa que no caso anterior, mas sem que se consiga logicamente, alcançar a fertilidade.

Uma chamada de atenção para o risco do uso de esteróides sexuais: ter em conta a sua acção sobre o encerramento das epífises ósseas, de modo que os não utilizamos antes dos 13 anos de idade óssea masculina e de 11 no sexo feminino, por forma a não comprometer a estatura final.

A terapêutica de atraso pubertário simples dependerá da etiologia nas formas ditas secundárias atrás citadas, sendo a correcção da situação subjacente rapidamente seguida dum desenvolvimento pubertário normal.

Perante um atraso pubertário essencial a atitude terapêutica mais correcta e que utilizamos consiste na vigilância periódica, aliada a um esclarecimento do próprio e dos pais da normalidade da situação. Quando surgem os chamados «imperativos psicológicos», ou quando o atraso for muito acentuado e a idade prová-

vel do início pubertário nos parece longínqua optamos por uma terapêutica electiva, tendo em conta o seguinte:

- no rapaz utilizamos androgénicos fracos, pouco virilizantes e por períodos curtos;
- na rapariga, a pouca eficácia da terapêutica esteróide aliada ao risco de compromisso da estatura final são argumentos suficientes para que a não utilizemos.

Quadro IV TERAPÊUTICA

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

- Esteróides Sexuais
- Gonadotrofinas
- Administração prolongada de LHRH

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO

- Esteróides Sexuais

ATRASO PUBERTÁRIO SIMPLES SECUNDÁRIO

- Tratar doença-base

ATRASO PUBERTÁRIO SIMPLES ESSENCIAL

- Vigilância
 - Terapêutica electiva
-

Independentemente da etiologia do atraso pubertário e do eventual programa terapêutico por que se opte, importa acima de tudo esclarecer pais e adolescentes, estabelecer um bom nível de relacionamento e ajudá-los, acompanhando-os na espera por aquela maturidade tão desejada que a Natureza, às vezes, por razões ignoradas, teima em fazer adiar.

SUMMARY. *Delayed puberty.* By Ana Agapito, Ana Estriga, Elisete Cortes, Fernando Malheiro and Charneco da Costa. The definition and the diagnosis of delayed puberty are supported on one hand, by statistical data, and, the other hand, established criteria (Tanner tables), owing to the individual variability of the maturation of the human being. The etiological classification with all consequent therapeutic implications can offer difficulties, mainly as far as the distinction between simple delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism is concerned — the dynamic tests require a careful interpretation in conduction with clinic and necessarily the layout of a protocol, thus enabling the obtaining of answers with differential value. We must point out simple delayed puberty due to its frequency (90% of the cases); general lines concerning the therapeutics of this etiology and others regarding delayed puberty are hereby drawn up.

RESUMÉ. *Retards pubertaires.* Par Ana Agapito, Ana Estriga, Elisete Cortes, Fernando Malheiro et Charneco da Costa. La définition et le diagnostic du retard pubertaire sont appuyés par des données statistiques et, par l'autre côté, par des critères bien fondés (tableaux de Tanner), à cause de la variabilité individuel de la maturation de l'être humain. La classification étiologique avec les implications thérapeutiques conséquentes, pourra présenter des difficultés, surtout en ce qui concerne la distinction entre retard pubertaire simple et hypogonadisme hypogonadotrophique — les épreuves dynamiques exigent une interprétation attentive, conjuguée avec la clinique et, nécessairement, l'établissement d'un protocole qui permettra l'obtention de réponses avec valeur différentielle. On fait ressortir les retards pubertaires simples à cause de sa fréquence, (90% des cas); des lignes générales sur la thérapeutique concernant cette étiologie et autres, de retards pubertaires, sont ci-dessous designées.

BIBLIOGRAFIA

BARNES, H. — «Physical Growth and Development during Puberty». Medical Clinics of North America. Vol. 59, n.º 6, Nov. 1975.

BARNES, H. — «The Problem of Delayed Puberty». Medical Clinics of North America. Vol. 59, n.º 6, Nov. 1975.

JOB, J. C.; CANLORBE, P. — «Retards Pubertaires et Hypogonadismes» In Endocrinologie Pédiatrique et Croissance, 2.^a ed. Flammarion, 1981.

- KULIN, H.; REITER, E.; BRIOSON, W. — «Pubertal Maturation of the Gonadotropin Stimulatory Response to Clomiphene: case report». *J. Clin. End.*, 33:551, 1971.
- LANGE; SNOEP; DOORENBOS — «The effect of LHRH of LHRH Infusion on serum LH, FSH and Testosterone in boys with advanced puberty, delayed puberty and hipogonadotrophic hypogonadism». *Acta Endocrinologica*, 89; 209-216, (1978).
- REITER, E.; ROOT, A. — «Hormonal Changes of Adolescence». *Medical Clinics of North America*. Vol. 59, n.º 6, 1975.
- TANNER, J. M. — «Growth at Adolescence». Oxford, 1969, Blackwell ed.
- TRESTIAN, STEFAN; SPITZ, IRVING; HIRSCH, HARRY. — «The prolactin response to thyrotropin — releasing hormone differentiates isolated gonadotropin deficiency from delayed puberty». *The New England Journal of Medicine*, Vol. 308, n.º 10, 1983.