

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

Doi: 10.59290/978-65-6029-186-7.53

BOLOGNANI, Victoria Nunes¹; DE OLIVEIRA, Greyce Mirie Tisaka¹;
DA SILVA, Maysa Fernandes¹; SILVA, Syrila Marielle Duarte¹;
SOUZA, Maíly Alves de Almeida¹; FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira²;
GONÇALVES, Aline Belle Moraes².

Orientador: Dr. Daniel Servigia Domingos

Filiações: 1 - UNISA – Universidade Santo Amaro

2 - Centro Universitário de Brasília (UnICEUB)

Liga: Liga de Especialidades Pediátricas da Faculdade de Medicina de Santo Amaro

Palavras-Chave: Puberdade Tardia; GnRH; Hipogonadismo Hipogonadotrófico.

INTRODUÇÃO

A puberdade é a fase da vida do indivíduo onde ocorre o desenvolvimento puberal, marcando a transição da infância para a vida adulta, através de alterações biológicas no organismo. Essas mudanças são coordenadas pelo eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG), que acontece devido a reativação, por fatores genéticos e ambientais, da secreção pulsátil do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH), estimulando a produção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), que são responsáveis por incitar as células de Leydig nos testículos a produzirem testosterona ou as células dos ovários a produzirem estradiol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

É definido como atraso puberal quando ocorre a ausência de telarca (aparecimento do broto mamário) após os 13 anos de idade no sexo feminino, e ausência do aumento do volume dos testículos acima de 4ml, após os 14 anos no sexo masculino. Também é considerado desenvolvimento puberal atrasado quando há o aparecimento dos caracteres sexuais secundários na idade considerada normal, mas acontece uma falha na evolução dos mesmos. Em conformidade com o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG), os casos de pu-

berdade atrasada podem ser classificados em três categorias: atraso constitucional do crescimento e puberdade (ACCP), hipogonadismo hipogonadotrófico e hipogonadismo hipergonadotrófico, seguindo a ordem de causas mais frequentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

O hipogonadismo hipogonadotrófico procede da disfunção do eixo HHG, gerando uma deficiência de GnRH hipotalâmico ou das gonadotrofinas (LH e FSH), e pode ser categorizado em funcional ou permanente. No HH funcional, ocorre uma disfunção temporária do sistema HHG, na qual a síntese e secreção das gonadotrofinas ficam inibidas, que pode ser causado por fatores como estresse, doenças crônicas, perda de peso extrema, medicamentos ou distúrbios hormonais temporários. Já no HH permanente, mudanças hipotálamo-hipofisárias geram a deficiência das gonadotrofinas, resultando em produção insuficiente de hormônios sexuais, que pode acontecer devido a condições congênitas, como síndrome de Kallmann ou deficiências genéticas, ou adquiridas como tumores, lesões cranianas, infecções ou outros distúrbios que afetam permanentemente o funcionamento hormonal. O HH funcional é responsável, em ambos os sexos, por 20%

dos casos, já o HH permanente é mais comum em pessoas do sexo feminino (20%) do que no sexo masculino (10%). (STECCHINI, 2015).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) é complexa e pode derivar de diversos fatores pois envolve uma falha no eixo do desenvolvimento puberal devido a defeitos que podem ser na migração, síntese, secreção ou ação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).

O GnRh é produzido pela região ventromedial do hipotálamo por neurônios parvicelulares que desembocam na eminência mediana, atingindo as células gonadotróficas da adeno-hipófise e estimulando essa a produzir as gonadotrofinas, hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), que são responsáveis pela esteroidogênese e a gametogênese nas gônadas e, como consequente, o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e aquisição da capacidade reprodutiva. Diferentemente dos demais neurônios hipotalâmicos secretores, os envolvidos com o GnRh tem suas origens fora do sistema nervoso central, em células progenitoras do epitélio nasal, portanto, o complexo caminho do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal o deixa suscetível a muitos erros, sendo identificadas diversas alterações genéticas que podem resultar no atraso puberal ou no desenvolvimento puberal parcial ou incompleto devido ao HH (TUSSET *et al.*, 2011).

Dado isso, vale ressaltar que há o HH congênito e o adquirido, sendo que as principais causas do hipogonadismo congênito são a síndrome de Kallman, mutações inativadoras dos genes LHR e FSHR e defeitos nos genes KAL1, FGR1, KISS1R e TAC3 responsáveis pela síntese e migração do GnRH (TUSSET *et al.*, 2011). Ademais, além de mutações genéticas, ele pode estar associado a outras síndromes como Prader-Willi, a malformações do sistema nervoso central ou ainda outras deficiências hormonais do eixo hipotálamo-hipófise como o pan-hipopituitarismo. Já o HH adquirido tem como principais causas a atividade física excessiva, uso de medicamentos opioides, esteroides e narcóticos, pós traumatismo

craniano, tumores ou radioterapia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

Em suma, devido ao complexo e longo caminho do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e dos diversos fatores associados a síntese, excreção e ação das gonadotrofinas, a fisiopatologia do hipogonadismo hipogonadotrófico é variada, heterogênea e multifatorial.

QUADRO CLÍNICO

Considera-se atraso puberal típico, a ausência de telarca após os 13 anos no sexo feminino, além da ausência de menarca após os 16 anos. Já no menino, o aumento do volume testicular não ultrapassa o volume de 4ml até os 14 anos no sexo masculino (STECCHINI, 2015).

Entretanto, no hipogonadismo, pode haver o início do desenvolvimento das características sexuais secundárias na idade normal, porém, com progressão lenta ou parcial. Assim, quando há um intervalo maior que 3 anos entre o início do crescimento dos seios e a menarca ou a menarca ainda não ocorreu aos 16 anos (mesmo com a presença de características sexuais normais), no caso das meninas ou passam-se mais de 4 anos entre o crescimento inicial e total dos órgãos genitais no caso dos meninos, também admite-se atraso puberal (CALABRA, 2022).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

Um grande desafio no diagnóstico do atraso puberal se refere à correta diferenciação do HH em um tempo razoável. É necessário que sejam excluídas outras causas possíveis de atraso e, para tanto, é primordial a análise do histórico do paciente, atrelado ao exame físico.

Como histórico é fundamental que se pesquise antecedentes gestacionais e perinatais, além dos antecedentes patológicos. Além disso, “*deve-se sempre questionar a capacidade olfatória, mudanças no padrão de ganho de peso e estatura, hábitos alimentares, prática de atividade física*” (SOCIE-

DADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022). Também deverá ser levado em consideração o histórico familiar, incluindo a idade da menarca da mãe e do desenvolvimento puberal do pai.

Já em relação ao exame físico, deverão ser observados: maturação sexual de acordo com as diretrizes de Tanner, medida do volume testicular por meio de orquímetro de Prader, bem como avaliação da tireoide, presença de odor androgênico, pelos axilares e características de síndromes genéticas. Peso, altura e proporções corporais também deverão ser checados.

Há um raciocínio lógico a ser seguido para a avaliação diagnóstica do atraso puberal. Caso não ocorra o aumento testicular esperado para a idade (4mL aos 14 anos) ou a telarca aos 13 anos, deve-se **dosar LH e FSH séricos**. Se estiverem abaixo do normal, há duas possibilidades: o atraso constitucional do crescimento e puberdade ou o hipogonadismo hipogonadotrófico.

A diferenciação entre essas duas condições é mais complexa e muitas vezes o diagnóstico definitivo demanda um acompanhamento mais prolongado do paciente. Além do seguimento clínico, uma alternativa seria o teste de estimulação hormonal - testosterona no sexo masculino e estrogênio no sexo feminino. Finda a reposição hormonal, caberia observação quanto a continuidade da puberdade. Se com a interrupção do procedimento a puberdade retoma seu curso, é caso de atraso constitucional de crescimento; caso contrário, trata-se de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Se, ao contrário, as gonadotrofinas estiverem aumentadas (por falha no feedback negativo com a hipófise em face de déficit de produção dos hormônios sexuais), trata-se de hipogonadismo hipergonadotrófico.

Para ilustrar o caminho da avaliação diagnóstica do atraso puberal, veja o **Fluxograma 53.1**.

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica será diferente de acordo com os aspectos individuais da fase da doença em cada portador da doença. No caso de ado-

lescentes com atraso puberal devido a uma doença de base, o tratamento deve ser direcionado para tal doença, e espera-se resposta terapêutica suficiente para desencadear a progressão da puberdade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

No ACCP há duas condutas terapêuticas possíveis:

1. **CONDUTA EXPECTRANTE:** Na conduta expectante o paciente é acompanhado clinicamente e psicologicamente, recebendo orientações sobre seu prognóstico em relação a sua estatura final e fertilidade (STECCHINI, 2015).

2. **ADMINISTRAÇÃO DE ESTEROIDES GONODAIS:** Indicada para restaurar os níveis adequados desses hormônios com finalidade de induzir os caracteres sexuais secundários sem haver o fechamento precoce das epífises de crescimento, ou seja, não prejudica o crescimento e preserva a massa óssea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

TRATAMENTO COM TESTOSTERONA

A idade adequada para fazer reposição com testosterona seria em meninos acima de 14 anos de idade cronológica e 12 anos de idade óssea, evitando o rápido avanço da idade óssea, que pode resultar na redução da estatura final.

A dose inicial é de 50 mg intramuscular por mês, com aumento gradual (50-100mg) a cada 3 a 6 meses, podendo chegar a 150 mg/mês. Se a dose não for suficiente para a resposta adequada, pode chegar a 200- 250mg/mês. Caso seja necessário aumentar as doses, os intervalos de injeção são reduzidos (STECCHINI, 2015).

Fármacos disponíveis no Brasil:

- Cipionato de testosterona (Deposteron): 100 mg/mL, ampolas com 2 mL.
- Ésteres de testosterona (Durateston): 250 mg/mL, ampolas com 1 mL: Propionato 30mg + Fenilpropionato 60 mg + Isocaproato 60 mg + Decanoato 100 mg
- Não é indicado o uso de testosterona oral, transdérmico ou por implantes.

TRATAMENTO COM ESTRÓGENO

Idade mínima de 13 anos de idade cronológica e 11/12 anos de idade óssea. O tratamento é comumente feito por via oral com uso de 17 beta estradiol, etinilestradiol ou estrógenos conjugados, ou feito por baixas doses de estrógenos transdérmico. Deve-se iniciar com doses baixas de estradiol transdérmico e com aumento progressivo a cada 6 meses, durante 1 a 2 anos. Se a resposta terapêutica não induzir a puberdade após os 6 meses de uso de estrogênios a reposição deve continuar em dose aumentada gradualmente até que seus níveis hormonais atinjam um equilíbrio semelhante ao de uma mulher adulta (SKATBA *et al.*, 2011). Após 2 anos ou após o primeiro sangramento menstrual inclui-se a pro-

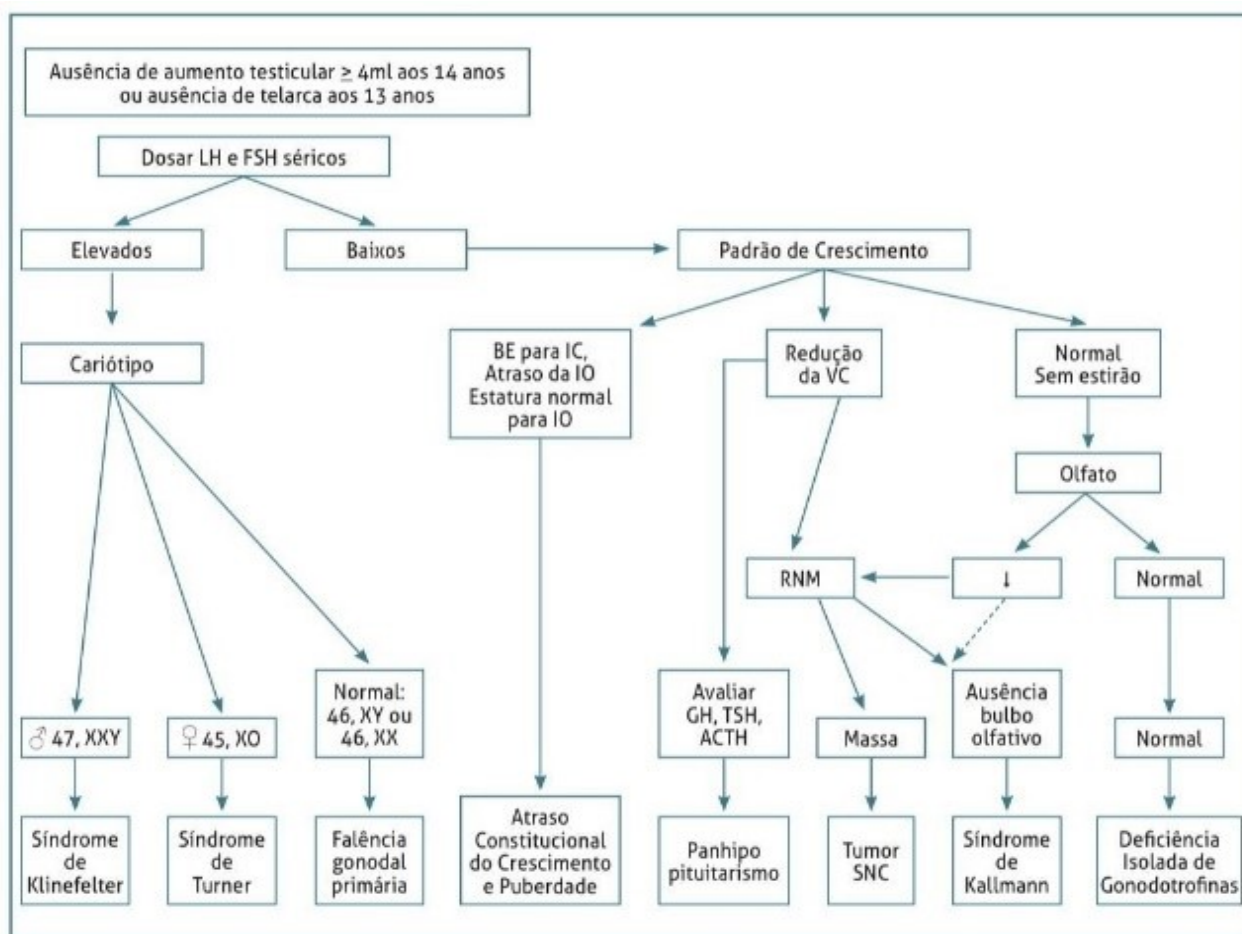
gesterona, para evitar a hipertrofia endometrial e menarca (BOEHM *et al.*, 2015).

Fármacos disponíveis no Brasil:

- Estrogênios equinos conjugados (comprimidos de 0,3 a 2,5mg): Premarin, Estrinolon, Estrogenon, Estron, Gestrocon, Menoprin, Repogen
- 17 beta estradiol micronizado (comprimidos de 1 e 2 mg): Natifa, Estrofem, Estrell
- 17 beta estradiol micronizado (adesivotransdérmico de 25 mcg): System, Estradot

Os adolescentes devem ter sua idade óssea avaliada a cada 6 meses, exames de função hepática, LH, FSH, esteróide gonadal, hemograma, glicemia e lipidograma devem ser feitos a cada 3/6 meses. Densitometria óssea anualmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

Fluxograma 53.1 Fluxograma para avaliação diagnóstica do atraso puberal



Legenda: (ACTH): hormônio adrenocorticotrófico; (BE): baixa estatura; (IC): idade cronológica; (IO): idade óssea; (FSH): hormônio folículo estimulante; (GH): hormônio de crescimento; (LH): hormônio luteinizante; (TSH): hormônio estimulador da tireóide; (↓): diminuído; (♂): sexo masculino; (♀): sexo feminino.

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOEHM, U. *et al.* Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015. P. 557. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2015.112>. Acesso em: 01 abr 2024.
- CALABRA, A. Puberdade Tardia. *Manual MSD*, 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-em-crian%C3%A7as/puberdade-tardia>. Acesso em: 01 abr 2024.
- SKATBA P. & GUZ M. Hypogonadotropic hypogonadism in women, 2011. P.565. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25236/20065. Acesso em: 01 abr 2024.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Endocrinologia (2019-2021). Como avaliar e tratar adolescentes com puberdade atrasada. 2022, 10 p. Disponível em: <https://www.sbp.com.br>. Acesso em: 01 abr 2024.
- STECCHINI, M. 2015. Moodle USP: e-Disciplinas. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5049534/mod_folder/content/0/Atraso%20Puberal/Atraso%20puberal%20%28Texto%29.pdf. Acesso em: 01 abr 2024.
- TUSSET, C. *et al.* Aspectos clínicos e moleculares do hipogonadismo hipogonadotrófico isolado congênito. *Scielo*, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/WmmtgRsv7TYvdG4HjzbnHgB/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 abr 2024.