



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARGARIDA COELHO DE ALMEIDA

***Atraso Constitucional do Crescimento e Maturação:
revisão e atualizações***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

JANEIRO/2023

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Artigo de Revisão

Atraso Constitucional do Crescimento e Maturação: revisão e atualizações

Ana Margarida Coelho de Almeida ¹

Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes ^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

e-mail: margaridacalmeida@outlook.com

Coimbra, Portugal

Janeiro de 2023

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
MATERIAIS E MÉTODOS	6
PUBERDADE	7
ATRASO PUBERTÁRIO	10
ATRASO CONSTITUCIONAL DO CRESCIMENTO E MATURAÇÃO	11
1. Etiologia	12
2. Diagnóstico	17
2.1. Exames complementares de diagnóstico	20
2.2. <i>Priming</i>	25
2.3. Diagnósticos diferenciais	26
3. Terapêutica	29
4. Prognóstico	34
CONCLUSÃO	36
AGRADECIMENTOS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ACCM: Atraso constitucional do crescimento e maturação
ACTH: Hormona adrenocorticotrófica
AMH: Hormona anti-mulleriana
DHEA: Desidroepiandrosterona
DHEAS: Sulfato de desidroepiandrosterona
ESPE: *European Society for Paediatric Endocrinology*
FSH: Hormona folículo-estimulante
FSH-iB: FSH estimulada por inibina B
GnIH: Hormona inibitória de gonadotrofinas
GnRH: Hormona libertadora de gonadotrofinas
GWAS: *Genome-wide association studies*
GH: Somatotropina
GHSR: Recetores dos secretagogos da somatotropina
hCG: Gonadotrofina coriónica humana
HHC: Hipogonadismo hipogonadotrófico congénito
HHF: Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional
HHI: Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático
HHiper: Hipogonadismo hipergonadotrófico
HHG: Hipotálamo-hipófise-gonadal
IGF1: *Insulin-like growth factor 1*
IMC: Índice de massa corporal
KISS1R: Recetor KISS1
KNDy: Kisspeptina, neurocinina B e dinorfina
LEAP2: *Liver-enriched antimicrobial peptide-2*
LH: Hormona luteinizante
NGS: *Next generation sequencing*
OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*
PES: *Pediatric Endocrine Society*
QdVRS: Qualidade de vida relacionada com a saúde
RFRP: Péptidos da família RFamida
SEDP: Sociedade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica

RESUMO

A puberdade constitui um período de mudanças drásticas físicas e psicológicas, com um impacto importante a vários níveis na vida do adolescente. Desta forma, alterações na sua progressão, como o atraso pubertário, podem levar a complicações significativas, por decorrerem num período sensível, em que as relações sociais podem ser altamente influenciadas.

A principal causa de atraso pubertário é o atraso constitucional do crescimento e maturação, uma variante do desenvolvimento pubertário normal. Calcula-se que a sua etiologia tenha uma influência genética de 50-85%, pela elevada prevalência de história familiar positiva nos indivíduos afetados; de qualquer forma, é uma entidade multifatorial, por também se verificar influência ambiental.

O diagnóstico é de exclusão, através da eliminação de causas mais graves e permanentes, sendo o principal diagnóstico diferencial o hipogonadismo hipogonadotrófico. É importante fazer uma abordagem completa, a iniciar pela história clínica, para prevenir a utilização inadequada de recursos e iatrogenia. O método de eleição para este efeito é a observação do desfecho clínico aos 18 anos. Porém, a gravidade e necessidade de tratamento precoce em alguns dos possíveis diagnósticos leva à carência de uma prova que permita um diagnóstico correto e fidedigno, uma previsão da evolução, prognóstico e escolha dos passos seguintes adequados a adotar; até ao momento, a mais promissora é o doseamento sérico de inibina B. Nos casos em que o diagnóstico de atraso constitucional do crescimento e maturação é o mais provável, é recomendada a vigilância e educação acerca do carácter transitório desta entidade, sem necessidade de terapêutica farmacológica. Apenas em casos de elevada perturbação psicológica e social, que ocorre principalmente em rapazes, pela baixa estatura em comparação com os colegas da mesma idade, poderá ser iniciado tratamento com testosterona ou letrozol. Nas raparigas, perante necessidade de tratamento, são utilizados o estradiol ou progestogénios.

O prognóstico é excelente, devido a estes jovens experienciarem a puberdade, apenas num período mais tardio, e atingirem os seus objetivos, com a ressalva de poderem ficar com uma estatura final no limite inferior ao seu potencial genético.

Apesar de todos os avanços, muitos dos tópicos discutidos na presente revisão permanecem assuntos controversos, com resultados díspares entre vários estudos; é ainda necessária a elaboração de recomendações à sua abordagem por entidades oficiais.

Palavras-chave: Atraso Constitucional do Crescimento e Maturação; Atraso pubertário; Baixa estatura.

ABSTRACT

Puberty constitutes a period of drastic physical and psychological changes, with an important impact on a teenager's life, in various forms. Therefore, disorders in its progression, such as delayed puberty, can lead to significant complications, by taking place at a sensitive timing, when social relationships can be highly influenced.

The most common cause of delayed puberty is constitutional delay of growth and puberty, a variant of the normal pubertal development. It is estimated that there is a genetic influence of 50-85% in its etiology, due to the high prevalence of positive familiar history in the affected individuals; nonetheless, it is considered a multifactorial entity, considering the also observed environmental influence.

It is a diagnosis of exclusion, through the elimination of more serious and permanent causes, with hypogonadotropic hypogonadism being the main differential diagnosis. It is important to make a full approach, starting with the clinical history, to avoid the inappropriate use of resources and iatrogenesis. The gold-standard for this purpose is the clinical outcome by 18 years of age. However, the severity and treatment necessity in some of the possible diagnosis leads to the lack of a test that allows an accurate and reliable diagnosis, a prediction of the evolution, prognosis and the choosing of the next appropriate step; so far, the most promising test is the measurement of serum inhibin B.

In the cases where constitutional delay of growth and puberty is the most likely diagnosis, watchful waiting and education on the self-limited character of this entity is the recommended approach, without need for pharmacological therapy. Only in case of psychological and social disorders, that occurs primarily in boys, on account of the short stature in comparison to age-matched peers, treatment can be initiated with testosterone or letrozole. In girls, before the need of treatment, estradiol or progestogens are the main choice.

The prognosis is excellent, because these teenagers experience puberty and achieve its goals, only at a later timing, with solely the reservation that they might get a final stature in the shorter range of their genetic potential.

Despite all the progress, many of the discussed topics in this review remain controversial, with differing results between studies; there is also still a need of recommendations to the full approach by official entities.

Keywords: Constitutional Delay of Growth and Puberty; Delayed puberty; Short stature.

INTRODUÇÃO

A puberdade constitui um período de mudanças marcadas na vida do adolescente, desde físicas a psicológicas. Desta forma, variações na sua forma esperada de decorrer poderão ter um impacto negativo em várias componentes da vida do adolescente, e em particular a nível social, por comparação com os colegas da mesma idade.

O atraso pubertário é relativamente comum, afetando cerca de 2-5% dos adolescentes. Entre várias causas possíveis, a mais comum é o atraso constitucional do crescimento e maturação (ACCM), responsável por mais de metade dos casos. É uma entidade autolimitada, em que a puberdade se inicia fora da idade considerada normal para a curva-padrão populacional, mas posteriormente progride de forma regular, sendo por muitos considerada uma variante do espetro normal.¹⁻³

Apesar do seu carácter benigno, é uma condição cujo diagnóstico é feito por exclusão de causas mais graves e permanentes do atraso pubertário. Assim, além das consequências negativas no futuro do adolescente (como baixa autoestima e problemas comportamentais), o atraso na pesquisa de um diagnóstico preciso, que decorre pela dificuldade na distinção da história natural da progressão pubertária, pode levar a realização de exames complementares diagnósticos e tratamentos desnecessários, ou adiamento de intervenções que deveriam ter sido realizadas em tempos prévios adequados.^{3,4}

Este trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão da literatura disponível relativamente ao ACCM, incluindo o conhecimento mais recente acerca do tema, de forma a reunir toda a informação para uma abordagem clínica completa e correta de uma situação que apesar de simples, se torna complicada pela dificuldade do diagnóstico diferencial e impacto psicossocial na vida dos jovens afetados.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica para a presente revisão foi realizada *online* nas bases de dados PubMed e Embase. Inicialmente foi realizada a procura pelo termo natural “*constitutional delay of growth and puberty*”, e para adição de possíveis menções da temática foi ainda realizada a pesquisa das palavras-chave “(*constitutional*) AND (*delay*) AND (*puberty*)”. Após aplicação de filtros restritivos (*free full text*, publicações nas línguas portuguesa e inglesa, publicados entre 2002 e 2022) foi obtido um total de 205 artigos.

Posteriormente foi realizada uma seleção de estudos, com exclusão de artigos repetidos entre as pesquisas e leitura do título e resumo para verificar a sua relevância e atualidade para a temática, da qual resultou uma inclusão de 71 artigos.

Foram consultadas orientações disponibilizadas *online* pela Sociedade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica (SEDP), pela *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) e pela *Pediatric Endocrine Society* (PES); foi também consultada a Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Foram ainda acessadas as páginas *online* da *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), e a plataforma Infomed, disponibilizada na página da Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

PUBERDADE

A puberdade corresponde à transição fisiológica e psicológica para a fase adulta, com os objetivos principais de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, obtenção de capacidade reprodutora e obtenção de estatura adulta. Entre as várias mudanças, clinicamente verifica-se o desenvolvimento do botão mamário em raparigas e o crescimento testicular em rapazes. O desenvolvimento dos caracteres sexuais é classificado de acordo com os estádios de Tanner, demonstrados na Figura 1.^{5,6}

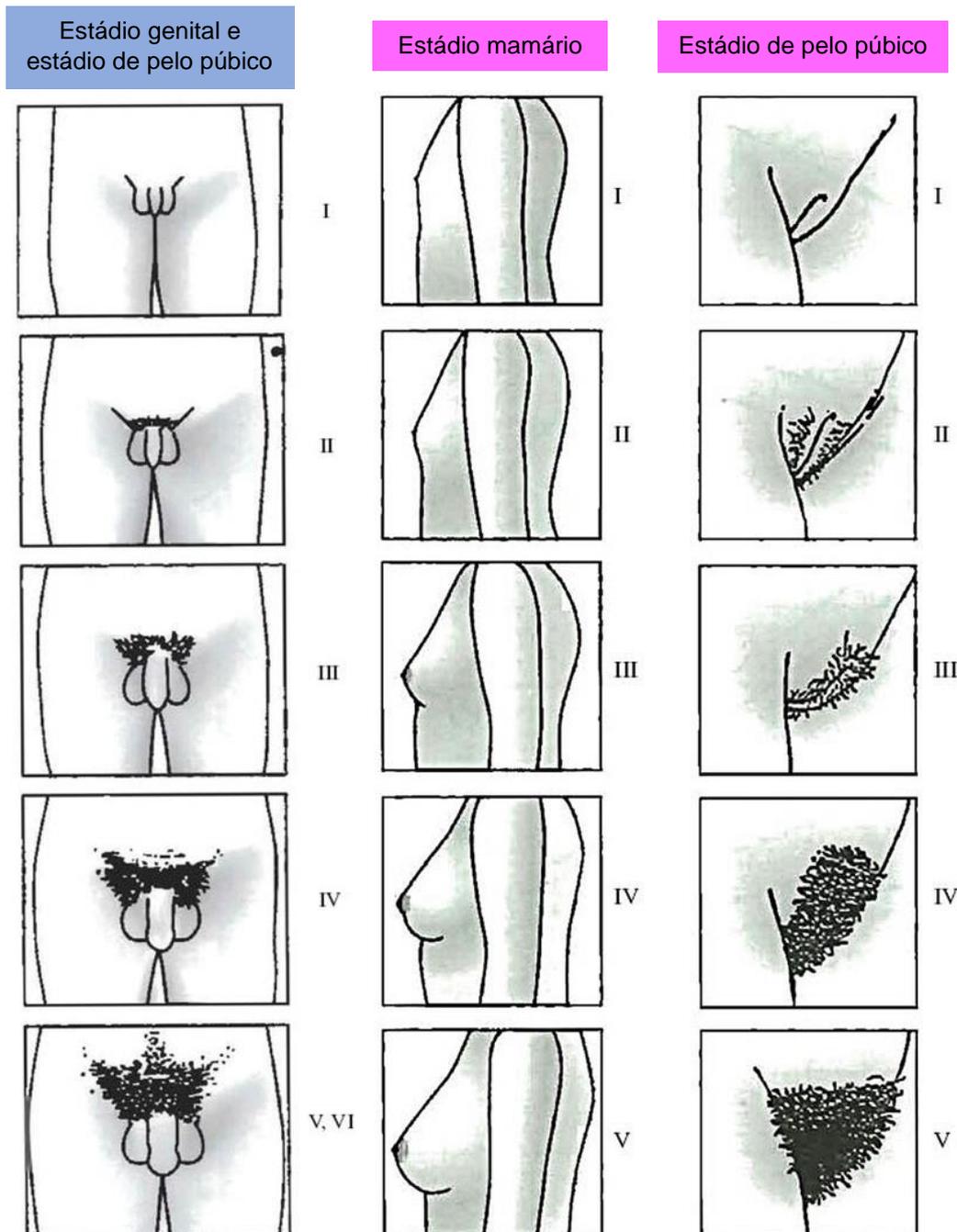


Figura 1: Desenho esquemático dos 5 estádios de Tanner para rapazes (coluna à esquerda) e raparigas (colunas do meio e à direita). Adaptado de S. Jaruratanasirikul *et al.*

A idade considerada normal para o início da puberdade em pessoas saudáveis é, nas raparigas, entre os 8 e os 13 anos (inicia-se com a telarca), e nos rapazes tipicamente entre os 9 e os 14 anos (começa com o aumento do volume testicular). A menarca, um marco significativo da puberdade nas raparigas, ocorre em média 30 meses após a telarca.⁷ Vários estudos realizados nos Estados Unidos da América têm vindo a reportar uma idade cada vez mais precoce para o início da puberdade, principalmente quanto à telarca e à menarca; no entanto, estas alterações ainda não motivaram a mudança das definições de puberdade precoce e atraso pubertário, pelo risco de levar à perda de diagnósticos patológicos.⁶ Estes mesmos estudos indicaram que em raparigas africo-americanas, onde a telarca ocorre numa idade média de $8,87 \pm 1,93$ anos, a puberdade inicia-se tendencialmente um ano mais cedo que em raparigas caucasianas, onde ocorre numa idade média de $9,96 \pm 1,82$ anos.⁸

O pico de maior crescimento em estatura é precedido por uma diminuição da velocidade de crescimento, mais acentuada no sexo masculino; este decorre tipicamente entre o estágio II e III do desenvolvimento mamário nas raparigas, com um crescimento médio de 8,3 cm/ano, e entre o estágio III e IV de desenvolvimento testicular nos rapazes, com um crescimento médio de 9,5 cm/ano (quando os testículos apresentam um volume de 12-15 mL).⁷⁻⁹

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) é regulado por variados neurotransmissores do sistema límbico, tronco cerebral e outros núcleos hipotalâmicos, uns de forma estimulante, outros de forma inibitória. Desta forma, a puberdade é desencadeada pela modificação do equilíbrio entre neurotransmissores estimulatórios (como o glutamato) e inibitórios (como o GABA), que é também influenciado por fatores secretórios da glia – como o TGF- α e prostaglandinas – e com contribuição (complexa e ainda não totalmente compreendida) do sistema opióide endógeno; o processo decorre de forma independente dos esteroides. Estas modificações levam a uma reativação espontânea do eixo HHG, e através do aumento da amplitude e frequência dos pulsos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), leva à produção desta de forma pulsátil, e conseqüente secreção igualmente pulsátil de hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH); as gonadotrofinas estimulam por fim as gónadas, levando a produção de testosterona e androstenediona nos rapazes e estrogénio nas raparigas. Nos dois anos pré-pubertários os pulsos aumentam particularmente durante o período noturno, e posteriormente, durante a puberdade, os pulsos tornam-se perceptíveis também durante o período diurno.^{3,8,10-12}

Ao falar de puberdade, é necessário referir a kisspeptina, considerada por alguns autores como diretora da rede neuronal central e de sinais periféricos, por se ter revelado em estudos ao longo dos anos como essencial na regulação da função GnRH, e conseqüentemente da função reprodutiva. Os vários péptidos da família das kisspeptinas são codificados pelo gene KISS1, e ligam-se ao recetor KISS1 (KISS1R), expresso em várias células e tecidos, com

sinalização parácrina e autócrina nos neurónios da hipófise. A sua ação nos neurónios GnRH é extremamente potente, levando a uma libertação marcada de gonadotrofinas, tanto a nível central como sistémico. Com o desencadear da puberdade, não só ocorre um aumento dos níveis de kisspeptina, como a sensibilidade dos neurónios GnRH a esta também sofre uma drástica elevação. Sofre retrocontrolo pelos esteroides, que curiosamente é negativo no núcleo arqueado, mas positivo no núcleo periventral anteroventral (sistema envolvido no pico de gonadotrofinas pré-ovulatório). Mais recentemente foram descobertos os neurónios KNDy, que se encontram também no núcleo arqueado do hipotálamo, e co-expressam kisspeptina, neurocinina B e dinorfina. A neurocinina B apresenta um papel estimulador dos neurónios GnRH, e a dinorfina (integrante do sistema opióide) é mediadora do retrocontrolo negativo da progesterona; desta forma, ambas são também sinalizadoras da kisspeptina. A kisspeptina desempenha ainda o papel de informar os neurónios GnRH acerca do estado nutricional, sendo intermediária entre o balanço energético e a capacidade reprodutiva, que será visto mais à frente como crucial para o desencadear da puberdade.⁸

A maturação dos neurónios KNDy no período pré-natal e pós-natal permite que estes estabeleçam conexões com os neurónios produtores da GnRH, influenciando a secreção pulsátil da hormona por estes últimos. Apresentam um período de ativação *in utero* e nos primeiros meses de vida, designado como mini-puberdade, entrando o eixo em relativa supressão hormonal e quiescência até ao início da puberdade. Esta mini-puberdade tem um efeito mais notável em rapazes do que em raparigas, sendo essencial para a descida testicular e crescimento peniano.¹³

A melatonina, hormona produzida pela glândula pineal, também se julga estar envolvida na sinalização dos neurónios GnRH, através da estimulação de produção e secreção de péptidos da família RFamida (RFRP), homólogos humanos da hormona inibitória de gonadotrofinas (GnIH); estes parecem regular a reprodução sazonal, stress e consumo alimentar. Os neurónios RFRP expressam recetores de melatonina, e aparentam interferir no sistema da kisspeptina, pela sua variação em sentido oposto: quando há ativação máxima do eixo HHG, há elevação de kisspeptina e diminuição de GnIH. No entanto, o facto contraditório de a maior amplitude dos pulsos de LH ocorrer no período noturno, concomitantemente com a altura de maior secreção de melatonina, leva alguns autores a questionar este papel.⁸

O eixo HHG, através das hormonas gonadais, influencia a secreção e ação da somatotropina (GH). O estradiol (obtido no sexo masculino através da aromatização da testosterona) estimula a secreção central de GH, e a testosterona amplifica a secreção de *insuline-like growth factor 1* (IGF1) a nível periférico, promovendo então a atividade do eixo GH-IGF1. Existe ainda um efeito local nas placas de crescimento das epífises ósseas, onde estão presentes recetores de testosterona e estrogénio: a este nível, a testosterona aumenta a

velocidade de crescimento de forma independente da IGF1; já o estrogénio regula a maturação óssea e o término do crescimento linear.^{12,14}

Apesar destes avanços, os mecanismos que controlam o processo complexo da puberdade ainda não estão completamente esclarecidos, sendo cada vez mais evidente que são multifatoriais, com contribuição genética e ambiental.⁴

É importante esclarecer e diferenciar o conceito de adrenarca, que corresponde à maturação e aumento da secreção de androgénios pelas glândulas suprarrenais, normalmente iniciada durante a infância, marcada pelo aumento da produção de desidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS), em resposta ao estímulo pela hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Clinicamente, manifesta-se por um desenvolvimento das glândulas sebáceas e apócrinas, e pelo crescimento de pelo púbico, de forma independente das gonadotrofinas.¹⁵ Assim, apesar de muitas vezes ser um processo concomitante com a puberdade, a presença isolada de pelo púbico e axilar, odor corporal e acne não deve ser confundida ou considerada como início da puberdade.⁹

ATRASO PUBERTÁRIO

O atraso pubertário é definido como ausência de sinais de desenvolvimento pubertário na idade acima de 2-2,5 desvios padrão esperada para a distribuição normal de uma população – clinicamente, corresponde a volume testicular <4 mL aos 14 anos em rapazes/ausência de desenvolvimento do botão mamário aos 13 anos em raparigas – ou falha na progressão apropriada de puberdade previamente iniciada.^{3,7,16} Para uma avaliação mais correta da progressão pubertária, foram desenvolvidos nomogramas de desenvolvimento pubertário: ao relacionarem de forma mais concreta o estágio de Tanner e a idade, facilitam o processo de distinção entre puberdade fisiológica e não fisiológica.²

Afeta cerca de 5% dos adolescentes, podendo ter várias causas, sendo comum um impacto orgânico, mas também psicológico e social nos adolescentes afetados. Geralmente há uma maior procura médica pelo género masculino, por preocupação e desconforto mais significativos relativamente à sua estatura e caracteres sexuais secundários, comparativamente aos seus colegas.^{1,3} Na mesma linha de pensamento, indivíduos de culturas que favorecem casamentos forçados e modéstia na forma de vestir podem permanecer sem diagnóstico até se depararem com infertilidade e realizarem investigações a esse propósito.¹⁷

ATRASO CONSTITUCIONAL DO CRESCIMENTO E MATURAÇÃO

O ACCM corresponde a uma variante do desenvolvimento pubertário normal, que decorre de forma autolimitada, por imaturidade funcional do eixo HHG. É a causa mais comum de atraso pubertário em ambos os géneros, afetando 2-2,5% da população, sendo mais frequente em rapazes do que em raparigas. É estimado que entre os indivíduos afetados com atraso pubertário o ACCM seja a causa em 80% dos rapazes, e em 30-56% das raparigas, sendo mais difícil o encontro de um valor exato.^{10,12,18,19}

Caracteriza-se, de forma geral, por uma baixa velocidade de crescimento (da qual pode resultar uma estatura final adulta baixa), maturação sexual e idade óssea atrasadas.⁴ Porém, alguns autores classificam-no em subtipos, considerando os seguintes:

- ACCM tipo 1 – rapazes com 14 ou mais anos de idade, ou raparigas com 13 ou mais anos, em estágio pré pubertário, com associação de atraso da velocidade de crescimento, idade óssea atrasada relativamente à idade cronológica e história familiar de atraso pubertário;
- ACCM tipo 2 – adolescentes pubertários com má progressão dos caracteres sexuais, num estágio de Tanner 2 desvios padrão inferior ao esperado, comparativamente com colegas da mesma idade;
- ACCM tipo 3 – em rapazes com menos de 14 anos, ou raparigas com menos de 13 anos, com 3 das 4 condições seguintes cumpridas: i) estágio de Tanner 1 desvio padrão inferior ao esperado para a idade, ii) idade óssea pelo menos 1 ano inferior à idade cronológica, iii) estatura baixa em relação à sua estatura alvo, e iv) história familiar de atraso pubertário.¹²

Devido às características de baixa velocidade de crescimento e estatura, existem ainda autores que enquadram a baixa estatura idiopática neste contexto, classificando-a em dois grupos: baixa estatura familiar e ACCM.²⁰

1. Etiologia

O desencadear da puberdade é um mecanismo complexo, sobre o qual não existe uma compreensão total; é conhecido que envolve vários fatores genéticos e ambientais, como a etnicidade, ambiente geográfico, clima e nutrição.^{4,21}

É comum existir história familiar nos indivíduos afetados tanto com atraso pubertário como puberdade precoce, o que leva à pesquisa de fatores genéticos que influenciem o desencadear da puberdade em qualquer uma das condições. A influência genética já se comprovou através da demonstração que gémeos monozigóticos apresentam maior concordância na idade de início da puberdade, comparativamente a gémeos dizigóticos, apresentando ainda maior concordância em particular na idade da menarca – é estimado que 60-80% das variações pubertárias se encontrem sob regulação genética.²² No entanto, é difícil encontrar genes específicos condicionadores destas alterações, pois existe um elevado número de alterações encontradas que revela que esta hereditariedade é altamente poligénica, com inúmeras variantes causais nos genes. A isto, deve-se ainda acrescentar a influência ambiental, discutida mais à frente, como outro fator confundidor para a determinação da verdadeira contribuição genética das alterações observadas.^{18,23}

Através dos *genome-wide association studies* (GWAS) e da tecnologia *next generation sequencing* (NGS), avanços revolucionários de estudo do genoma total na procura de variantes em diferentes patologias, foram procurados alguns dos possíveis responsáveis por alterações da puberdade, estabelecendo-se agora relação entre os genes apresentados na Figura 2 e a reativação dos neurónios produtores de GnRH, de forma direta ou indireta.²³

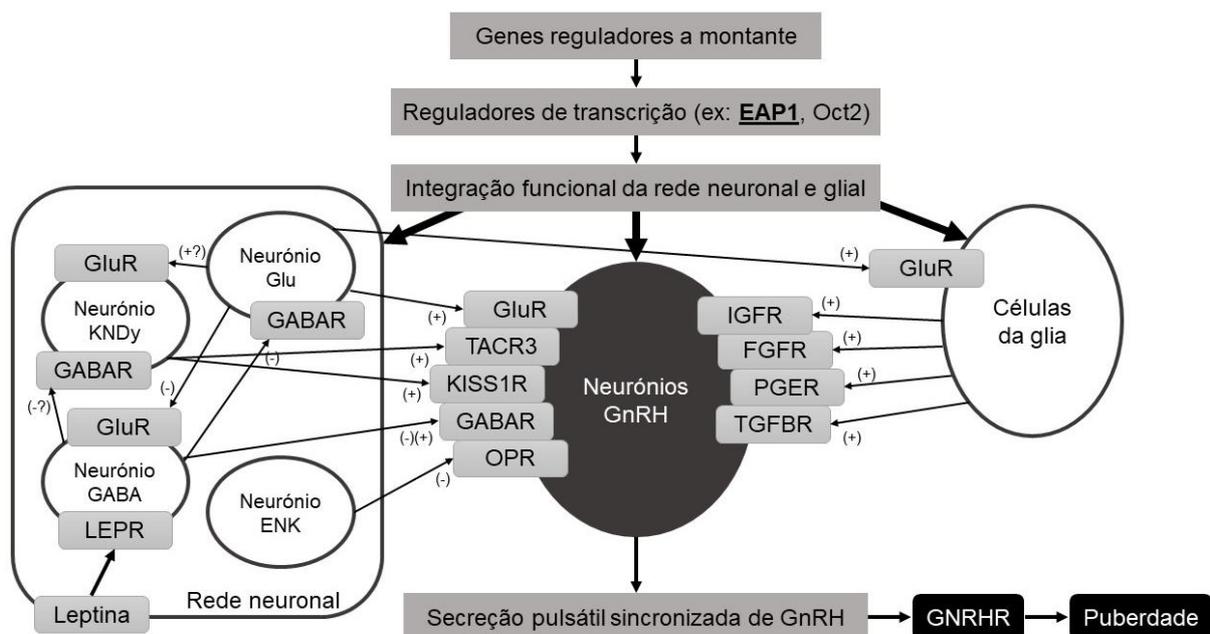


Figura 2: Reguladores genéticos dos neurónios produtores de GnRH e da sua reativação para o desencadear da puberdade. Ideia original de Ojeda *et al.* Adaptado de S. Howard.

Em relação ao ACCM em particular, é observado maioritariamente um padrão de hereditariedade autossómico dominante, com ou sem penetrância completa; contudo, já foram estudadas famílias em que se observaram outros padrões de transmissão, e ainda alguns casos esporádicos sem antecedentes familiares. Apesar do viés causado pela maior procura médica pelo género masculino e dos dados estatísticos de prevalência, foi ainda demonstrado que existe, geralmente, uma afeção semelhante de ambos os géneros dentro de cada família.²³ Num estudo acerca da transmissibilidade de ACCM em 48 famílias, foi evidente o padrão autossómico dominante, sendo que nas raparigas a origem foi maioritariamente apenas materna (sugerido pela idade mais tardia de menarca das mães, cuja influência genética parece ainda maior que na idade de início da puberdade), e nos rapazes foi de igual forma apenas materna, apenas paterna, ou bilinear; apesar de forma não estatisticamente significativa, foi sugerida a presença de um fenótipo mais grave nos rapazes cujos ambos os pais tinham história de atraso pubertário.²⁴

A pesquisa de variantes patogénicas é dificultada pelo facto do ACCM ser considerado uma variante extrema do normal, pelo que certas variantes que se julguem estar associadas podem estar também presentes na população geral.²² Porém, em estudos de sequenciação genómica, Howard *et al* identificou em casos índice de famílias finlandesas variantes que mereceram destaque, provavelmente relacionadas com as alterações fenotípicas, nos genes FTO (associado à gordura corporal e obesidade), HS6ST1 (regulação da atividade neuronal GnRH), EAP1 (promotor da secreção de GnRH), e mais tarde no gene IGSF10 (papel na migração neuronal GnRH).^{2,22,23}

Alguns autores teorizam que poderá existir uma sobreposição entre a base genética e a fisiopatologia de várias entidades que condicionam atraso pubertário.³ A propósito disto, um estudo que realizou uma pesquisa alargada de mutações em genes previamente relacionados com atraso pubertário, afirmou que o ACCM e o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) fazem parte de um contínuo de défice de GnRH, que conduz a vários fenótipos, desde atraso transitório a ausência completa da puberdade, existindo também uma sobreposição genética entre os vários fenótipos de hipogonadismo hipogonadotrófico. Verificou-se também que algumas diferenças genéticas entre o HHI e o ACCM passavam pelo número de indivíduos portadores de mutações em genes individuais (mais elevado no HHI) e a carga mutacional total nos genes identificados (inferior no ACCM).²⁵

Foi realizada a pesquisa da localização cromossómica de maior determinação de variantes pubertárias por mapeamento genético, em particular de ACCM, tendo surgido a sugestão de que a região pericentromérica do cromossoma 2 comportava genes cujas variantes predispunham a condição em várias famílias finlandesas;²⁶ num estudo de seguimento a este, apesar do pouco sucesso na deteção concreta de variantes patogénicas, surgiu a proposta

da contribuição do gene DNAH6 para a etiologia nalgumas famílias.²⁷ Já foi descrita uma mutação no próprio gene do recetor da GnRH, o GNRHR, em dois irmãos, sendo que um apresentava o fenótipo de ACCM, e o segundo apresentava igualmente atraso pubertário, ainda sem diagnóstico;²⁸ no entanto, outro estudo que pesquisou esta mutação em jovens com várias alterações no espectro do atraso pubertário demonstrou apenas uma variante heterozigótica neste mesmo gene no ACCM, que não se demonstrou patogénica.²⁹ Após a associação do gene LIN28B ao desencadear da puberdade, e de mutações neste gene no nemátodo *Caenorhabditis elegans* estarem associadas a defeitos do desenvolvimento, Tommiska *et al* investigaram a sua associação ao ACCM; os resultados sugeriram apenas que as suas variantes poderiam ser um polimorfismo, mais do que uma mutação causal desta entidade, pela sua presença em jovens com ACCM mas sem alterações significativas no fenótipo, e pela sua presença em jovens do grupo de controlo.³⁰ Kang *et al* estudaram polimorfismos no gene ESR1 também no ACCM, demonstrando que a frequência de um genótipo particular no intrão 1 do gene dos recetores α de estrogénio era superior neste grupo relativamente ao grupo de controlo, o que levou à especulação de uma possível associação, mas com variadas limitações.³¹ Tusset *et al* pesquisaram mutações nos genes TAC3 e NK3R, que codificam a neurocinina B e o seu recetor, em doentes com patologias idiopáticas pubertárias centrais, tendo identificado alguns polimorfismos no gene do recetor em jovens com ACCM, mas sem evidência que suporte um papel no seu fenótipo.³² Já antes destes autores, também Vaaralahti *et al* estudou os genes FGFR1, GNRHR, TAC3 e NK3R em famílias com ACCM, não tendo encontrado resultados significativos de variantes como causa subjacente, ressaltando que não foram verificadas as regiões não codificantes dos genes.³³ Apesar de todos estes avanços, e de ser observável a clara influência genética sobre todo o tópico da puberdade, inclusive da idade de início em cada indivíduo, a complexidade da rede neuronal e genes envolvidos em todo o processo do seu desencadeamento causa o permanente enigma e dificuldade em utilizar estas informações no diagnóstico e gestão do atraso pubertário.

Destaca-se em particular o papel da leptina e da grelina, que começou a ser investigado pela tendência generalizada a puberdade mais precoce em países mais desenvolvidos.²³ A leptina, uma hormona produzida nos adipócitos, reguladora da homeostase da energia, atua no hipotálamo com intenção de suprimir o consumo alimentar e aumentar o gasto energético; já a grelina, produzida maioritariamente no estômago, tem várias funções reguladoras, nomeadamente de controlo da secreção de GH, consumo alimentar, homeostase energética e adiposidade. Após várias teorizações sobre o efeito destas na regulação da puberdade, foi demonstrado por alguns autores que adolescentes com ACCM apresentam níveis de leptina

baixos e níveis de grelina elevados, comparativamente aos controlos; isto acaba também por se relacionar com a baixa estatura, baixo peso e baixo índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos afetados. A sua influência estará relacionada não só com a necessidade de energia metabólica e consumo alimentar adequado para que sejam obtidas condições apropriadas ao início da puberdade, mas também com a sua regulação e contribuição para o eixo HHG, por recetores demonstrados na Figura 2. É ainda de realçar a relevância do seu mecanismo pelo facto de que crianças obesas com elevados níveis séricos de leptina apresentam uma puberdade precoce, enquanto crianças com mutações do gene da leptina (que são também extremamente obesas, por mecanismos diferentes) permanecem no estágio 1 de Tanner, a não ser que tratadas com leptina recombinante, que permita a secreção pulsátil de GnRH.³⁴ Um estudo que não conseguiu demonstrar níveis mais elevados de grelina em adolescentes com ACCM comparativamente com o grupo controlo, apesar de esperar esse resultado, teorizou acerca de uma possível insensibilidade à grelina nos indivíduos afetados; destacou ainda o papel da alimentação, especulando acerca da possibilidade de que uma nutrição não ideal nos primeiros meses de vida podia desempenhar um papel crucial no crescimento e progressão pubertária.³⁵

Relativamente à grelina, a sua forma acetilada, ao ligar-se aos recetores dos secretagogos da somatotropina (GHSR), apresenta um potente efeito orexigénico e de libertação de GH. Um estudo identificou 5 mutações no gene GHSR em jovens que apresentavam um fenótipo de ACCM, com a formulação da hipótese que a diminuição do apetite mediada por grelina resultava num baixo IMC, podendo ser um possível contributo para a etiologia do atraso pubertário.³⁶ Também a molécula *liver-enriched antimicrobial peptide-2* (LEAP2) foi investigada como antagonista GHSR, observando-se a diminuição da sua síntese e secreção no desencadear da puberdade, devido ao aumento do estado anabólico e consumo energético durante este período de mudança e crescimento; no entanto, esta ainda não foi ligada ao atraso pubertário.³⁷

Constituindo a leptina e a grelina uma interface entre a contribuição genética e ambiental para a afeção do desencadear da puberdade, juntamente com outros genes que contribuem para a determinação do IMC, como o FTO, SEC16B, TMEM18 e NEGR1, é possível correlacionar positivamente o tamanho corporal na infância com a idade de início da puberdade, enquanto que, em contraste, a subnutrição pode atrasar o processo. Já foi comprovada a sobreposição genética entre a idade da menarca e o IMC.⁸ Alguns autores reportaram que alelos provocadores de elevação do IMC estão relacionados com desenvolvimento mamário mais precoce nas raparigas, porém nos rapazes uns poderão estar associados a puberdade mais precoce, e outros a puberdade mais tardia.²⁴ Foi ainda demonstrado que crianças com ACCM apresentam também um atraso de crescimento, mas crianças prematuras ou que nascem

com um peso leve para a idade gestacional e com um consequente crescimento rápido nos primeiros anos de vida apresentam tendencialmente uma puberdade mais precoce.²² É sugerido que as alterações metabólicas, nomeadamente da insulina, desempenhem esta ação através da influência em outras hormonas, como a GH e IGF1.⁸

Numa nota relativa aos fatores ambientais participantes na etiologia do ACCM, são discutidos com extrema relevância os disruptores endócrinos, compostos que podem afetar direta ou indiretamente (através de alterações epigenéticas) o funcionamento de todo o sistema endócrino, tanto a nível de exposição do indivíduo afetado, como a nível de afeção *in utero* através de exposição materna. Alguns exemplos encontrados em produtos de utilização diária são bifenilos polibromados, atrazina, ou até certos fármacos, como o paracetamol e a betametasona.^{22,23}

A exposição a ftalatos, compostos químicos utilizados na produção de plásticos, solventes e produtos de cuidado pessoal, que pelas vastas funcionalidades demonstram exposição (por ingestão, inalação ou absorção) a nível mundial,³⁸ foi provada como detentora de propriedades anti androgénicas, acabando por se relacionar com a prevalência de ACCM em indivíduos com maior exposição, testada pela concentração urinária de vários metabolitos dos ftalatos, associada negativamente aos níveis séricos de testosterona.³⁹

Por fim, ainda a propósito dos fatores ambientais, Xu *et al* realizou uma investigação acerca da influência do ritmo circadiano em ratos do sexo feminino *in utero*, tendo em consideração os seus efeitos reguladores de funções essenciais biológicas como a divisão celular, libertação hormonal, crescimento, metabolismo e reprodução. Os achados que resultaram deste estudo demonstraram que os ratos fêmeas que nasceram de ratos com disrupção crónica do seu ritmo circadiano aquando da gravidez exibiam atraso no desenvolvimento físico e sexual, caracterizado por baixo peso, níveis séricos de colesterol total inferiores, atraso pubertário autolimitado, níveis de gonadotrofinas e hormonas sexuais baixos, atraso na abertura do introito vaginal e ciclos estrais irregulares. Estas diferenças fenotípicas relativamente aos controlos não foram observadas a partir da idade adulta. Conclui-se, desta forma, que o sistema circadiano pode regular o eixo HHG, pois existe expressão de genes do relógio circadiano nos seus tecidos, causando fenótipos semelhantes ao ACCM; é também especulada a potencial ligação destes sistemas com o metabolismo lipídico, e como toda a interferência hormonal poderá ter ainda alguma afeção a nível psicológico, pela sua intervenção na maturação cerebral, com hipóteses de potenciar transtornos humorais, ansiedade e depressão, entre outros.²¹

2. Diagnóstico

O diagnóstico de ACCM é um diagnóstico de exclusão, pelo que é necessário excluir causas patológicas/orgânicas, genéticas, nutricionais ou psicológicas. Esta é, porém, uma tarefa difícil, pois a clínica e o perfil hormonal entre a variante discutida e o hipogonadismo hipogonadotrófico, em particular, são bastante semelhantes.^{4,7} Além desta, existem ainda mais duas entidades causais de atraso pubertário a ser excluídas, o hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (HHF), por outras doenças crónicas ou condições, e o hipogonadismo hipergonadotrófico (HHiper), por falência gonadal.²

O recurso médico é mais frequentemente procurado pela baixa estatura e baixa velocidade de crescimento; nas raparigas, é frequente a apresentação por amenorreia primária.^{1,12}

Uma anamnese e exame objetivo completos são essenciais na abordagem inicial. O primeiro passo na avaliação deve passar sempre por verificar a existência verdadeira de atraso pubertário, através da classificação do estágio de Tanner, e dos nomogramas pubertários.²

Na maioria dos casos de atraso pubertário existe história familiar, sendo mais frequentemente positiva no ACCM; deve ser detalhada, apesar de poder existir sobreposição de diferentes diagnósticos na mesma família – devem ser questionadas as idades de início de puberdade, se decorreu na normalidade, e eventuais características relacionadas com o atraso.^{4,40}

Na elaboração da história clínica, a presença de certos achados designados como “bandeiras vermelhas” ou “*red flags*”, indicados nas Tabelas 1A e 1B, podem ser indicativos de um diagnóstico em específico.^{2,4}

Tabela 1A: *Red flags* da história clínica e os seus diagnósticos prováveis associados no atraso pubertário. Adaptado de Raivio *et al.*

	Sinal/Sintoma	Diagnóstico provável
Anamnese	Dor abdominal, obstipação, diarreia, hematoquézias	DII, doença celíaca
	Ganho ponderal, intolerância ao frio, fadiga	Hipotiroidismo
	Perda ponderal, intolerância ao calor, insónia	Hipertiroidismo
	Exercício físico excessivo, restrição alimentar	Anorexia nervosa
	História de quimioterapia, radiação ou trauma testicular	HHiper adquirido
	Criptorquidia, micropénis	HHI
	Defeitos visuais, incapacidade mental, convulsões, defeitos da linha média congénitos	Síndrome congénita
	Cefaleias, alterações visuais, convulsões	Doença do sistema nervoso central adquirida
	Anosmia ou hiposmia	Síndrome de Kallmann
	Características dismórficas	Síndrome CHARGE
História familiar de atraso pubertário	ACCM, HHI	

Tabela 1B: *Red flags* da história clínica e os seus diagnósticos prováveis associados no atraso pubertário. Adaptado de Raivio *et al.*

	Sinal/Sintoma	Diagnóstico provável
Exame objetivo	Baixa velocidade de crescimento	Défice de GH, défice hipofisário
	Baixo IMC, alterações dentárias	Anorexia, ortorexia, exercício físico em excesso
	Baixo IMC com proptose ocular, hipersudorese, tremor, hipertensão, bócio	Hipertiroidismo
	IMC elevado com xerodermia, bradicardia, bócio	Hipotiroidismo
	Baixo IMC, palidez cutânea, distensão ou dor abdominal à palpação	Doença celíaca, DII
	Alterações do campo visual, exame neurológico com alterações	Doença do sistema nervoso central adquirida ou congénita
	Defeitos da linha média, características dismórficas	Síndrome congénito
	Volume testicular pequeno	HHI
	Anosmia ou hiposmia, perda dentária, defeitos de pigmentação cutânea, perda auditiva, malformação das mãos/pés, lábio leporino/fenda palatina, síndrome de CHARGE, sincinesia bimanual	HHC

Dentro do exame objetivo completo, destaca-se em particular a avaliação de alterações do olfato (para avaliação precisa, realizar uma olfatométria semi-quantitativa), um achado especificamente indicativo de síndrome de Kallmann, e a presença de criptorquidia, micropénis ou ginecomastia como altamente indicadores de HHI. A verificação da presença de ectrodactilia aponta na direção de uma mutação no gene *FGFR1*.^{2,11,17}

Na pesquisa da causa do atraso pubertário, é essencial a análise das curvas de crescimento, pelo que uma estatura baixa com uma baixa velocidade de crescimento e um baixo peso, todos de forma ligeira e sem manifestações sindrómicas, são indicadores de ACCM.⁴ O padrão mais típico de crescimento destes indivíduos é o de uma estatura adequada ao nascimento, um padrão de crescimento diminuído nos 2 anos iniciais de vida, que é compensado até aos 5 anos de idade, altura a partir da qual a velocidade de crescimento começa a diminuir novamente, atingindo a maior diferença em termos de estatura por comparação aos colegas na idade pubertária. Por vezes estas crianças alimentam-se em menor quantidade comparativamente aos colegas da mesma idade, pelo IMC e peso mais baixo, motivo de preocupação parental; este facto por si pode também contribuir para o atraso do crescimento.¹² Um estudo retrospectivo em particular acerca das características da estatura e peso em crianças que mais tarde apresentaram ACCM ou HHI demonstrou resultados em linha com o já descrito, relatando que o decréscimo na velocidade de crescimento e estatura era já notável nos primeiros cinco anos de vida dos jovens com ACCM, ao contrário dos casos de HHI; de igual forma, também o IMC era já inferior à mediana da população nestes anos

iniciais nos indivíduos que apresentaram ACCM mais tarde – porém, na idade adulta, o IMC da maioria encontrou-se normalizado.⁴¹ Posteriormente, alguns dos mesmos autores publicaram um segundo estudo a indicar que o défice orgânico de GH se apresentava com velocidades de crescimento significativamente mais baixas, com menor afeção da estatura no ACCM em jovens com idades comparáveis, facto que constitui mais uma ajuda no diagnóstico diferencial.⁴² Num estudo de avaliação do perfil etiológico de baixa estatura em menores de 18 anos num hospital terciário na Índia, quase 40% dos casos apresentavam estatura baixa idiopática, sem patologia associada, dos quais cerca de 20% dos casos eram ACCM, valor correspondente a 7,21% do total.⁴³

A velocidade de crescimento anual em rapazes é geralmente inferior nos que apresentam HHF relativamente aos que apresentam HHI ou ACCM, sendo o valor de corte mais utilizado para esta diferenciação o de 3,6 cm/ano; nas raparigas todos estes valores são inferiores comparativamente aos rapazes, mas não existe ainda informação ou investigação para conhecer os valores a utilizar para a distinção.²

Em associação à avaliação do crescimento, deve ser avaliada a idade óssea, através da realização de uma radiografia do punho da mão esquerda.⁴⁴ Em média, nos adolescentes que apresentam ACCM, a idade óssea é inferior em 2 anos relativamente à idade cronológica, podendo esta diferença variar entre 1 e 3 anos.¹²

Pode ainda ser calculada a estatura final prevista, baseada na idade óssea. Contudo, os métodos de cálculo destas previsões podem subestimar ou sobrestimar a estatura final,¹² e os valores obtidos demonstraram-se imprecisos em muitos estudos, fator que dificulta o prognóstico e decisão de tratamento.⁴⁵ O resultado deste cálculo deve ser comparado com a estatura alvo familiar, calculada com uma das fórmulas seguintes:

$$[\text{estatura da mãe} + \text{estatura do pai} + 13 \text{ cm}] \div 2 (\text{♂})$$

ou

$$[\text{estatura da mãe} + \text{estatura do pai} - 13 \text{ cm}] \div 2 (\text{♀})$$

Se a estatura projetada diferir em mais de 10 cm da estatura alvo familiar, é sugerida uma condição patológica como causadora da baixa estatura.⁹

Ainda no exame objetivo, é de elevada importância a medição do volume testicular com o orquidómetro de Prader,³ pois quanto menor for, maior a probabilidade de se tratar de um caso de HHI em detrimento de ACCM: testículos com um volume <1,1 mL têm uma sensibilidade de 100% e especificidade de 91% para diagnóstico de HHI, por corresponderem a um défice de GnRH profundo.¹⁶ No sexo feminino, perante a queixa de amenorreia primária,

deverá ser feita a exclusão de patologias do trato genital que não permitam a saída do fluxo sanguíneo da menstruação (por exemplo, agenesia vaginal ou hímen imperfurado), apesar de estas, se isoladas, apresentarem desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e não causarem atraso no início verdadeiro da puberdade – a telarca.⁴⁶

A ausência de pelo púbico a partir dos 13 anos de idade é também indicador de certas patologias específicas, pois significa que não ocorreu um início nem da puberdade, nem da adrenarca. Desta forma, pode indicar particularmente defeitos pituitários, defeitos na esteroidogénese ou defeitos nos recetores andrógenos.⁶

Dentro da história clínica completa, deve ser analisada a gravidez e o nascimento do indivíduo afetado, e terapêuticas previamente realizadas para patologias médicas ou cirúrgicas. Todos os detalhes poderão ser indicadores de uma causa.¹¹ Curiosamente, cerca de 25% dos rapazes com ACCM têm um diagnóstico de perturbação de hiperatividade e défice de atenção; não existem até à atualidade estudos sobre uma associação entre as duas condições.¹²

2.1. Exames complementares de diagnóstico

Enquanto alguns autores defendem que perante a ausência de *red flags* e presença de história familiar a probabilidade do diagnóstico de ACCM é elevada, e é dispensável prosseguir com a investigação,² vários autores e as recomendações da SEDP sugerem a realização de alguns exames complementares de diagnóstico. Quanto ao estudo laboratorial inicial, serve principalmente para complementar a exclusão de HHF, pelo que poderão ser pedidas análises que incluem o hemograma, bioquímica (velocidade de sedimentação, ferritina, função renal, ionograma, transaminases, proteínas totais, albumina), IgA e anticorpos anti-transglutaminase IgA; a escolha deve ser feita particularmente conforme o quadro clínico apresentado.⁴⁴ Além destas situações, deve ser também pesquisada a prática de exercício físico excessivo, um possível responsável por atraso pubertário.⁷

Relativamente ao estudo endocrinológico, as recomendações da SEDP indicam a realização de medições de TSH e T4 livre (para verificar a função tiroideia e averiguar as hipóteses de hipotiroidismo e hipertiroidismo), DHEAS (marcador da adrenarca), LH, FSH, testosterona total, estradiol, prolactina e IGF1 (estudo dinâmico da GH, para averiguar a possibilidade de défice transitório de GH).^{44,47} A análise da avaliação da GH e IGF1 deve sempre ter em conta que os seus níveis séricos são específicos para o sexo e idade, e que devem ser interpretados com a idade óssea em mente, com consideração pelo facto de que o eixo HHG contribui também para o seu aumento.⁴⁵

Perante LH e FSH adequados para a idade, a hipótese mais comum passa pelo HHF, podendo nalguns casos ser ACCM. Perante níveis de LH e FSH elevados, o cenário mais provável é de um caso de HHiper.^{7,44}

Perante valores de LH e FSH baixos, surgem as hipóteses de diagnóstico de ACCM e HHI, consideradas como as mais difíceis de diferenciar, devido à clínica e perfil hormonal sobreponíveis. O método de eleição para esta distinção é o desfecho clínico aos 18 anos, pois os indivíduos com ACCM têm um início espontâneo da puberdade até à idade adulta, mas o mesmo não acontece no HHI.⁴⁸ Contudo, aguardar pelo diagnóstico até uma idade tardia, apesar de conceder mais certezas e facilitar o processo, pode levar a várias consequências negativas, entre elas fisiológicas (na estatura adulta) e psicológicas (baixa auto-estima e problemas comportamentais), além de realização de exames complementares de diagnóstico adicionais desnecessários e afeção de decisões terapêuticas.^{4,49}

Se houver presença de micropénis ou criptorquidismo no recém-nascido, há uma forte sugestão de ausência de mini-puberdade, pelo que uma avaliação da LH e FSH nos primeiros 3 a 6 meses de vida poderia eventualmente confirmar um HHI; nas raparigas, não existem sinais no período neonatal sugestivos desta suspeita. Perante um lactente em que um dos pais teve HHI diagnosticado, também se pode avaliar a LH e FSH na mini-puberdade. Após esta janela temporal a oportunidade de confirmar o diagnóstico com estes doseamentos hormonais desvanece. Infelizmente, os defeitos congénitos podem não ser evidentes, estar completamente ausentes ao nascimento, ou não ser valorizados como causa futura de atraso pubertário, o que torna esta possibilidade pouco real.^{3,50}

Tendo em consideração estes aspetos, uma área de investigação e tentativa de progressão nos últimos anos foi o desenvolvimento de provas de diagnóstico com o objetivo de diagnosticar inequivocamente o adolescente, numa idade mais jovem.

Alguns estudos tentaram demonstrar que a simples avaliação das gonadotrofinas poderia permitir a distinção entre ACCM e HHI em jovens com a mesma idade e estágio de Tanner, especialmente no género feminino, pois níveis de LH e FSH superiores a 0,2 U/L indicam um desencadear da puberdade bem-sucedido. No entanto, a distinção entre um HHI parcial ou um HHI com início de puberdade e paragem na progressão pode ser confuso, e níveis abaixo do valor referido não permitem diferenciar ACCM em fase inicial ou HHI permanente.³ Além destes factos, os estudos em que foram encontrados valores de corte distintivos tinham um baixo número de participantes, não sendo representativos. Apesar de tudo, foi demonstrado que os níveis basais de LH acabam por apresentar um melhor valor discriminatório que os de FSH.⁵¹ Já foi projetada a avaliação de pulsos noturnos de LH, pois a sua ausência foi descrita como específica de HHI; no entanto, este exame seria complicado de realizar na prática clínica,⁴ e também outros autores que avaliaram estes pulsos por ensaios ultra-sensíveis demonstraram que eles podem estar presentes em jovens com HHI.⁵¹ Tripathy *et al* avaliou a concentração urinária de LH e FSH em amostras matinais, pela consideração teórica dos pulsos noturnos de LH no desencadear da puberdade; os resultados demonstraram que um

valor de corte de LH urinária $\geq 0,5$ IU/L e FSH urinária $\geq 1,35$ IU/L tinham alguma sensibilidade para diferenciar ACCM, com especificidade variável entre 75 e 85%.⁵²

O doseamento que se demonstrou mais promissor desde o início foi a medição sérica dos níveis basais de inibina B, uma hormona secretada pelas células de Sertoli (no sexo masculino) ou pelas células da granulosa (no sexo feminino), que regula a síntese e secreção de FSH por retrocontrolo negativo e reflete o número e função das suas células produtoras.¹⁶ Apesar de considerados por muitos quiescentes durante a infância, os testículos apresentam uma população de células de Sertoli ativas durante este período, que se multiplicam durante a mini-puberdade e iniciam a produção de inibina B e AMH por estímulo da FSH.⁵³ Existe o pressuposto de que os valores são mais baixos no HHI pelo facto de não ter decorrido a mini-puberdade, e de facto vários estudos demonstraram que os níveis de inibina B são significativamente mais baixos nos casos de HHI, mas com uma variação entre os vários métodos de doseamento na sensibilidade, especificidade, e valor de corte para a distinção entre ACCM e HHI.⁴⁹ Por este motivo, Gao *et al* realizou uma metanálise para reunir todos os resultados colhidos relativamente a este doseamento, da qual resultaram várias informações úteis para a sua aplicabilidade clínica. Em primeiro lugar, foi sugerido que a heterogeneidade dos resultados advém da variação de métodos de doseamento, instrumentos e laboratórios, do volume testicular de base, diferentes condições de amostragem e pela heterogeneidade da própria patologia que é o hipogonadismo hipogonadotrópico; com isto, apesar de não se ter encontrado um único valor de corte otimizado, os resultados sugeriram a excelência diagnóstica da inibina B como marcador, e que desta forma cada centro deveria determinar o seu próprio valor. Em segundo, foi demonstrado que o volume testicular, para além de diferenciador só por si HHI e ACCM, deve ser articulado com o valor de inibina B para elevar a sensibilidade e especificidade da medição, devido a esta avaliar também o número de células de Sertoli presentes; isto já tinha sido sugerido por outros autores.¹² O volume testicular também deve ser um fator a ter em conta para a medição basal de testosterona.⁴⁵ Em relação ao sexo feminino existe uma escassez de estudos em relação à inibina B, pelo que apesar de se verificar um padrão semelhante, os valores são geralmente inferiores e é difícil concluir acerca da sua utilidade; dentro dos existentes, parece encontrar-se igualmente alguma eficácia na distinção de ACCM e HHI, sendo sugerido o valor de corte de 20 pg/mL.^{16,51} Foi proposto, na tentativa de ultrapassar as limitações dos níveis basais de inibina B, a medição de FSH estimulada por inibina B (FSH-iB), novamente com o pressuposto de serem encontrados níveis inferiores nos casos de HHI. Os autores reportaram resultados promissores, particularmente por ser um estudo que envolveu não só jovens com atraso pubertário, como adultos cujo diagnóstico é já conhecido, propondo o valor de FSH-iB de

116,14 pg/mL como valor de corte para a distinção de ACCM (valores acima) e HHI (valores baixos). É necessária replicação dos resultados para a sua validação.⁴⁹

A hormona anti-mulleriana (AMH) é produzida igualmente pelas células de Sertoli (no sexo masculino) e pelas células da granulosa (no sexo feminino) até à menopausa. No período da puberdade, a produção de testosterona intratesticular leva à maturação das células de Sertoli, e ao retrocontrolo negativo e inibição da AMH. Desta forma, a AMH pode ser considerada um ótimo marcador do funcionamento testicular pré-pubertário, pois a falta de mini-puberdade e consequente produção de FSH no HHI leva a que a AMH apresente valores inferiores.⁵³ Por estes motivos, foi demonstrada como superior no ACCM pré-pubertário comparativamente ao HHI, mas não discriminativa em casos peri-pubertários, por sobreposição de valores, pois os valores de AMH em jovens com ACCM já a iniciar a puberdade podem ser inferiores aos casos de HHI; foi proposto que nos casos pré-pubertários se utilizasse a combinação de inibina B e AMH, os dois marcadores de funcionamento das células de Sertoli, que demonstrava uma especificidade superior, de 85%.^{12,54} O INSL3 é um marcador de função das células de Leydig, e já foi sugerido como marcador por ter valores mais baixos no HHI, mas os dados são claramente insuficientes para verificar o seu potencial, e um estudo referiu também a sobreposição de valores entre os grupos a diferenciar.^{3,54}

Outro doseamento proposto mais recentemente foi a medição dos níveis de LH estimulada por kisspeptina. A kisspeptina, ao estimular fisiologicamente a GnRH, levou os autores a presumir que nos indivíduos com HHI esta não seria corretamente secretada e ativa, consequentemente com défice de LH, ao contrário do ACCM. Os resultados foram promissores, pois existiu uma distinção total entre os casos de ACCM e HHI pelos valores, com a vantagem adicional de ser um estudo com participantes de ambos os géneros; antes da sua aplicabilidade será necessária, mais uma vez, replicação com valores diagnósticos validados; refere-se ainda que a prova é complicada e morosa, pelo que se deve procurar formas de a facilitar e simplificar para o seu uso rotineiro.^{49,55}

Alguns autores referem a utilização de provas da GnRH, porém a hormona não está disponível em certos países,⁵² e alguns autores consideram que a efetividade destas provas é inferior, podendo haver sobreposição dos resultados, pelo que até 30% de adolescentes com HHI podem ter valores semelhantes ao ACCM. Um estudo em particular de Sun *et al* procurou validar esta prova, pela sua simplicidade, custo baixo, e boa tolerância; demonstrou bons resultados com base nos picos de LH pós-estimulação por GnRH para diferenciação de ACCM e HHI no sexo masculino; no sexo feminino, os resultados não permitiram esta conclusão, sendo que a medição que se demonstrou mais útil foram os níveis basais de LH e FSH.⁵⁶ Em substituição, foi proposta a realização de provas com agonistas GnRH (como a nafarelina, triptorelina, buserrelina e leuprorelina), que oferecem um melhor valor

discriminatório para a avaliação de um desencadear da puberdade em breve, pela sua maior potência e especificidade para os recetores GnRH (comparativamente à GnRH nativa). Street *et al* demonstraram resultados otimistas para esta abordagem, por apresentação de bons valores discriminatórios de LH após a estimulação por acetato de leuprorrelina entre os grupos de controlo, os grupos de ACCM e os grupos de HHI; os picos de LH ocorreram entre 120 a 180 minutos após estimulação, mas o valor de corte não foi definido com precisão.⁵⁷

Pode ainda ser realizado o doseamento da testosterona em resposta à estimulação pela gonadotrofina coriônica humana (hCG), que deveria incitar a sua produção através dos recetores LH nas células de Leydig; é proposto que em conjunto com a prova GnRH tenham resultados promissores, permanecendo a falta de estudos maiores.^{3,7,12} Um estudo em particular demonstrou uma elevada sensibilidade e especificidade à medição de testosterona estimulada por hCG ao fim de 19 dias, que, conjugada com outras 2 medições (testosterona estimulada por hCG ao fim de 3 dias e prova de estimulação GnRH) apresentou uma sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de HHI.⁵⁸ O que dificulta a avaliação da validade e utilidade das provas de hCG é a variação dos protocolos, que não permite a comparação dos resultados dos diferentes estudos.⁵¹

A proposta da utilização da combinação de diferentes doseamentos hormonais foi primeiro verificada no estudo de Al-Shaikh *et al*, que sugeriu a utilização dos resultados das provas GnRH e hCG para diferenciação dos diagnósticos, não tendo demonstrado, na altura, resultados favoráveis.⁵⁹ Num estudo mais recente de Mishra *et al* foi proposta a utilização da combinação de níveis basais de LH (valor de corte <0,565 IU/L) com inibina B (valor de corte <105 pg/mL), ou de níveis séricos de LH basal (valor de corte <0,565 IU/L) com LH estimulada por leuprorrelina (valor de corte <6,16 IU/L), surgindo uma sensibilidade e especificidade superiores para diagnóstico de HHI. Novamente, o próprio autor refere a necessidade de mais estudos e em populações maiores para validação dos seus resultados,¹⁰ e é ainda mencionado por outros autores que a utilização de diferentes testes é demasiado incómodo e dispendioso para servir como abordagem de primeira linha.⁴

Desta forma, apesar dos avanços já alcançados, permanece a procura de uma prova acessível, fácil, segura, que sugira um diagnóstico com alguma certeza, sendo ainda uma área de investigação ampla com elevada pertinência.⁴⁹ De momento, com as limitações ainda existentes, a investigação clínica deve ser abordada de forma completa com conjugação de vários fatores, clínicos e laboratoriais, pois se existirem características clínicas que identifiquem indivíduos com elevado risco de HHI, a interpretação dos testes diagnósticos facilita e aumenta a eficácia de um diagnóstico e intervenção atempada; esta já é a abordagem adotada em alguns centros terciários.^{3,40}

Deve ser valorizado o facto de que a investigação intensa e prolongada do diagnóstico à apresentação inicial pode levar à desmotivação e perda de seguimento de alguns doentes, levando à inexistência de uma conclusão e abordagem apropriada.¹⁷

O estudo genético poderá, no futuro, ser uma ferramenta diagnóstica, prestando informações da história natural da condição, da sua hereditariedade, prognóstico e melhor opção terapêutica.²³ Porém, ainda não existem atualmente informações suficientes sobre eventuais genes causadores, pela minoridade de casos de atraso pubertário monogénico para identificar variantes diagnósticas, e pela elevada quantidade de informação fornecida pelas análises com NGS, sobre a qual ainda não há compreensão total.^{49,50}

Poderá ser apropriado, conforme o caso individual de cada adolescente, requisitar ainda cariótipo e ecografia abdomino-pélvica para visualizar estruturas müllerianas e ovários, perante suspeita sindrómica; a ecografia pélvica poderá também auxiliar no diagnóstico diferencial, pois a presença de ovários multifolículos, com um volume >2 mL, e de um útero >35 mm podem indicar a eminência da puberdade, sendo mais provável o diagnóstico de ACCM.^{6,11} Pode ser pedida uma ressonância magnética cerebral, perante a suspeita de lesão ou trauma do sistema nervoso central, permitindo também verificar eventual hipoplasia ou ausência dos bulbos olfativos, patognómico da síndrome de Kallmann.^{17,47} É frequente a presença de disgenesia ou agenesia renal também na síndrome de Kallmann, que poderá motivar o pedido de uma ecografia renal.³

2.2. Priming

O *priming* é uma alternativa para investigação do atraso pubertário, correspondendo a uma prova com esteroides sexuais em baixa dose para estimular o eixo HHG, com base na ideia que em casos de ACCM, a retirada dos esteroides sexuais ao fim do tratamento não afetará a progressão normal da puberdade já iniciada, pois o eixo terá capacidade de funcionar por si próprio e se auto-sustentar.³ O HHI deve ser considerado se não for observada resposta após 12 meses.⁶⁰ Uma vantagem desta proposta é que corresponde ao tratamento de eleição no ACCM,⁴ pelo que será detalhado mais à frente nesta revisão.

Além da sua aplicabilidade no ACCM, é também um método importante para o défice de GH, por aumentar a precisão diagnóstica das suas provas de estimulação, por parecer aumentar a estatura final dos casos que apresentam verdadeiro défice de GH, por precisar a seleção dos doentes que beneficiam do tratamento com GH⁶¹ e prevenir o tratamento desnecessário com a hormona em casos prováveis de ACCM.¹² Neste contexto, os esteroides sexuais podem ser utilizados a partir dos 11 anos em raparigas, ou a partir dos 10 anos em rapazes.⁶¹

No género feminino, existem poucos estudos, e a evidência que existe é principalmente nas raparigas em que a β -talassemia é a causa do hipogonadismo hipogonadotrófico. De qualquer

forma, um estudo largo demonstrou que em até 80% dos jovens com atraso pubertário secundário à β -talassemia a utilização de esteroides sexuais em baixa dose induziu a puberdade com sucesso.³

Apesar de estar aconselhado nas recomendações da PES desde 2016, a sua utilização permanece limitada e pouco consensual, sendo considerado por alguns médicos como um método não fisiológico para obtenção de um aumento transitório da GH, mascarando o déficit de GH no período peri-pubertário, e ainda pelo risco de possíveis efeitos adversos (como acne e ereções dolorosas, sendo normalmente dose-dependentes)⁴, e falta de evidência robusta nas suas vantagens, tanto diagnósticas como a longo prazo.⁶¹

2.3. Diagnósticos diferenciais

Sendo o ACCM um diagnóstico de exclusão, é importante conhecer os principais diagnósticos diferenciais a excluir. Na presente revisão, dá-se a conhecer de forma simplificada apenas os mais relevantes. A Figura 3 ilustra de forma esquemática a abordagem no diagnóstico diferencial do atraso pubertário.⁹

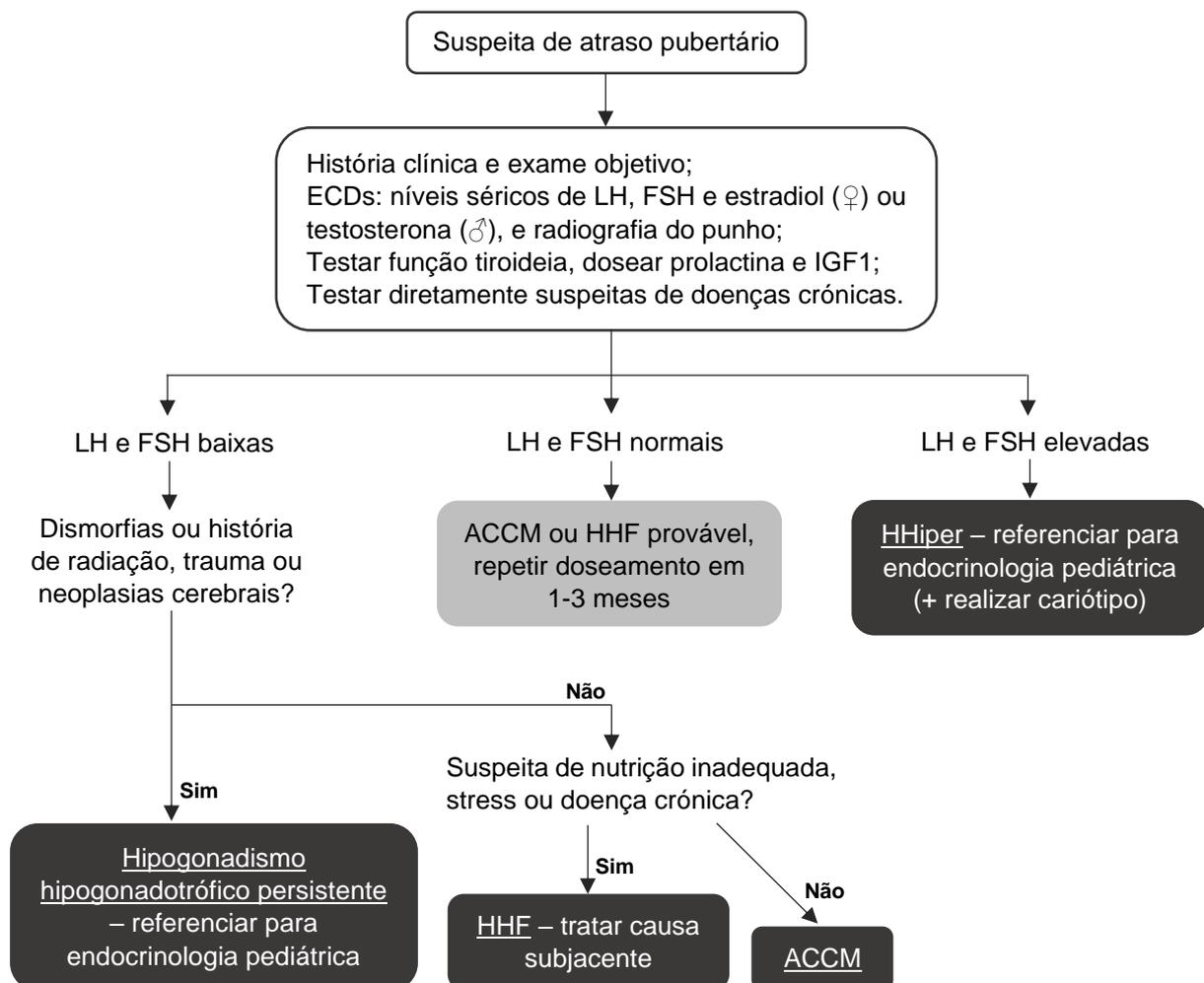


Figura 3: Abordagem no diagnóstico diferencial do atraso pubertário. Adaptado de Klein *et al.*

Hipogonadismo hipergonadotrópico

No HHiper existe uma ativação normal do eixo HHG, mas as gónadas têm uma resposta inapropriada por apresentarem um defeito intrínseco.⁴

A falência gonadal é uma causa mais frequente de atraso pubertário no sexo feminino (cerca de 20%) do que no masculino (apenas 4%). Nas raparigas, um quarto dos casos deste diagnóstico são atribuídos à síndrome de Turner, motivo onde surge a relevância de realizar um cariótipo.² Outras causas possíveis passam por doenças do desenvolvimento sexual, também identificáveis com exames genéticos, ou insuficiência ovárica primária.⁴

Caracteriza-se por gonadotrofinas elevadas e níveis de esteroides sexuais baixos.^{3,4}

Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional

Esta é uma categoria abrangente dos casos de atraso pubertário secundário a condições e doenças não-reprodutivas,¹⁷ que são a causa de 16-20% dos casos de atraso pubertário. Os distúrbios que conduzem a uma homeostase energética negativa, como défices nutricionais, correspondem a cerca de 35% dos casos de HHF no sexo feminino; já no sexo masculino, a causa mais comum de HHF são afeções do sistema nervoso central (quistos da bolsa de Rathke ou síndrome da sela turca vazia, por exemplo) – motivo pelo qual é requerida uma ressonância magnética do crânio, particularmente perante uma velocidade de crescimento bastante diminuída, nomeadamente inferior a 3 cm por ano.⁴⁰ O exercício físico, o stress psicológico elevado e a perda de peso são causas comuns da chamada amenorreia hipotalâmica, reversível com a retirada do fator de predisposição.¹³ Destaca-se ainda o défice de GH e as doenças inflamatórias intestinais.²

Hipogonadismo central

Esta entidade engloba causas orgânicas, sindrómicas, hipopituitarismo, iatrogenia, hipofisite e hipogonadismo hipogonadotrófico isolado. O HHI, o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado, o défice de GnRH isolado e o HHC são muitas vezes termos intercambiáveis entre diferentes autores, por se interligarem e terem comumente características de heritabilidade.¹⁶ Por motivos de esclarecimento, na presente revisão é utilizado o termo hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) para referência a estas entidades.

Corresponde a 8% dos casos de atraso pubertário nos rapazes, e 15% nas raparigas. Uma entidade com destaque particular é a síndrome de Kallmann, em que o atraso pubertário é acompanhado de anosmia ou hiposmia, devido a uma origem embriogénica comum entre os neurónios GnRH e neurónios do olfato; devido à sua relevância, os casos de hipogonadismo central são normalmente classificados em síndrome de Kallmann ou normósmicos.^{2,12} A plataforma OMIM, um compêndio de genes e fenótipos humanos causadores de transtornos

mendelianos, apresenta 27 entradas correspondentes a localizações citogenéticas de mutações identificadas que causam hipogonadismo hipogonadotrópico com ou sem anosmia, com variações nas suas apresentações, na sua grande maioria de transmissão autossômica dominante ou recessiva, e apenas uma de transmissão ligada ao X.⁶²

O espectro clínico do hipogonadismo central é muito variável, desde déficit de gonadotrofinas completo a variantes parciais de atraso pubertário, apresentando alguns casos reversibilidade após resposta a kisspeptina; por ser tão variável, por vezes é impossível diferenciar estes casos de ACCM.²

3. Terapêutica

Em grande parte dos casos, o tratamento é dispensável, sendo necessária apenas a tranquilização e esclarecimento dos adolescentes e dos seus pais acerca do facto de esta entidade ser uma variante do normal e do seu carácter autolimitado, realizando o designado *watchful waiting*.^{2,47}

Desta forma, os casos onde acaba por se optar pela realização de tratamento são aqueles em que existe um impacto psicológico negativo significativo, como baixa autoestima, baixo rendimento escolar, depressão/ansiedade, e principalmente se correlacionado com *bullying* por parte dos colegas da mesma idade;⁴⁸ nestas situações, deve também ser considerado aconselhamento psicológico.² Este impacto é mais frequente nos rapazes, principalmente pela baixa estatura; o motivo de maior preocupação nas raparigas é a amenorreia primária.⁴⁷ Um estudo em particular referiu que a menor procura de ajuda médica pelo género feminino é uma das razões para uma menor prontidão dos médicos em tratar uma rapariga.⁶³

As opções terapêuticas disponíveis estão sistematizadas na Tabela 2.¹⁷ O esquema terapêutico deve ser escolhido e ajustado individualmente perante cada caso e a sua evolução.⁴⁵ Nas raparigas raramente é necessário tratamento, sendo realizado com estradiol ou progestégenios – alguns autores demonstram preferência por 17- β -estradiol, na sua forma oral ou transdérmica, relativamente ao etinilestradiol presente nos contraceptivos orais combinados, pelo risco destes poderem mascarar patologias secundárias;¹⁹ devem levar ao desenvolvimento mamário, e apesar de se esperar resultados semelhantes aos descritos para os rapazes relativamente ao crescimento, estatura, e idade óssea, existe uma elevada falta de estudos, tal como existe nas provas diagnósticas.¹⁷ Nos rapazes, pode ser oferecido tratamento com testosterona ou com letrozol (inibidor da aromatase) – desta terapêutica deve advir o crescimento testicular, que confirma o diagnóstico de ACCM; o tratamento deve ser mantido até ao alcance de um volume testicular de 12 mL, momento a partir do qual já conseguirá produzir testosterona endogenamente de forma suficiente para normalizar o seu crescimento.⁴⁸ Enquanto o objetivo teórico do tratamento com testosterona ou estradiol é a sensibilização direta do eixo HHG por retrocontrolo positivo para a sua reativação,⁴ o mecanismo do letrozol é a diminuição de estradiol, com aumento dos níveis de testosterona, LH e FSH, para consequentemente ter a mesma finalidade.⁶⁴ O tratamento com GH não é apropriado, nem está recomendado, por não existir um verdadeiro défice desta hormona no ACCM.⁶⁵ Caso se opte pela utilização de terapêutica farmacológica, a idade mínima para a iniciar são os 14 anos, altura em que a idade óssea é geralmente de 12 a 13 anos.^{48,60}

Tabela 2: Tratamentos no ACCM. Original de Palmert *et al.* Adaptado de Dunkel *et al.*

	Fármaco	Dose/Administração	Efeitos secundários e precauções
ACCM em rapazes	Enantato de testosterona	1 mg/kg/mês, tipicamente 50 mg/mês, por via intramuscular, durante 3-6 meses	Efeitos secundários locais (dor, eritema, reação inflamatória ou abscesso estéril). Pode ocorrer priapismo em doentes com anemia falciforme.
	Letrozol	2,5 mg via oral, diariamente, durante 3-6 meses	Diminuição dos níveis séricos de colesterol HDL, eritrocitose, deformidades vertebrais.
ACCM em raparigas	17- β -estradiol	Emplastro (2x/semana) ou gel (diário), 3,1-6,2 μ g/24 horas	Sem dados suficientes acerca da sua utilização em idade pediátrica.
	Progestogénios	Várias opções disponíveis, diariamente, via oral	Indução do ciclo endometrial após 12-18 meses de utilização. Normalmente apenas utilizados se necessário tratamento mais de 12 meses.

Devido ao menor intervalo de tempo entre o início da puberdade e pico de crescimento nos jovens com ACCM, pode existir algum compromisso da estatura final, e desta forma a testosterona foi testada como potenciadora de maior velocidade de crescimento. No primeiro ano a partir do início da puberdade, o grupo que recebeu tratamento demonstrou uma maior velocidade de crescimento relativamente ao grupo controlo, tal como um maior aumento do volume testicular. A testosterona constitui um tratamento seguro e bem tolerado, e não representa um risco de encerramento precoce das epífises devido ao controlo da sua dose, não comprometendo a estatura final prevista.⁶⁵ No entanto, a sua administração através de injeções intramusculares apresenta desvantagens, como a menor adesão à terapêutica e a flutuação de níveis da hormona entre as doses, que pode levar a mudanças humorais, de energia e de libido: por este motivo, um estudo procurou verificar a eficácia de gel de testosterona a 2%, com aplicação diária, na população pediátrica, tendo em conta que já é utilizado no hipogonadismo na população adulta. Além de ultrapassar as desvantagens mencionadas, permite evitar o efeito de primeira passagem hepática, prevenindo toxicidade. Os resultados demonstraram que apesar de uma variação inferior quanto aos níveis séricos de testosterona relativamente ao grupo tratado com testosterona intramuscular, o gel de testosterona apresenta uma eficácia semelhante quanto ao aumento de velocidade de crescimento, volume testicular e estatura.⁶⁰ Apesar dos esforços, a utilização de gel de testosterona ainda não tem aprovação como terapêutica no ACCM.¹⁷

A informação disponível acerca da utilização de testosterona continua limitada em relação ao seu uso pediátrico, sendo maioritariamente regida por consenso e opiniões de especialistas,

com falta de recomendações objetivas quanto aos seus métodos, forma de utilização e objetivos.⁶⁶ Ao consultar a plataforma Infomed, base nacional de dados relativos aos medicamentos comercializados em Portugal, a testosterona está disponível em três fármacos de forma injetável, e nenhum destes apresenta estudos ou está aprovado para a idade pediátrica, sendo ressalvada no resumo das características do medicamento a sua utilização em adolescentes com precaução.⁶⁷

Uma metanálise de Dutta *et al* reuniu os ensaios clínicos acerca da utilização de letrozol comparativamente à utilização de testosterona e placebo. O estudo avaliou a eficácia do letrozol, que demonstrou melhores resultados na previsão da estatura final, crescimento testicular e marcadores hormonais da puberdade comparativamente ao placebo. Relativamente à testosterona, o letrozol foi semelhante em várias dimensões, inclusive a segurança, com resultados ligeiramente superiores quanto ao crescimento testicular, aumento da estatura, avaliação a curto prazo (6 meses) dos marcadores hormonais da puberdade e desaceleração da idade óssea; outra vantagem denotada no letrozol foi a sua via oral, em oposição às injeções intramusculares da testosterona. Porém, a diferença negativa que mereceu mais destaque foi o Z-Score da densitometria mineral óssea, inferior ao dos jovens que tomaram testosterona.⁶⁸ Isto acontece devido ao letrozol inibir a aromatase, enzima conversora de testosterona em estradiol: sendo o estradiol uma hormona importante para a obtenção de massa óssea e encerramento das epífises, entre outras funções, a sua diminuição prolonga o crescimento ósseo, pelo atraso no encerramento das epífises, o que conduz aos melhores resultados a nível da estatura final; no entanto, o seu efeito negativo no metabolismo ósseo leva à diminuição da densidade óssea. Por este motivo, foi proposto e testado o tratamento com a combinação de testosterona e letrozol, que pareceu eficaz no aumento da velocidade de crescimento com lentificação da maturação epifiseal, eficaz no seu intuito de desencadear a puberdade, e de baixo risco, com raros efeitos deletérios, dose-dependentes.^{64,69} Apesar de geralmente bem tolerados, outros efeitos adversos reportados dos inibidores da aromatase incluem náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, cefaleia, eritrocitose, artralgia, dor óssea e erupção cutânea; existem ainda ensaios clínicos randomizados que, de forma controversa, indicam uma melhoria no crescimento a curto prazo mas sem benefícios na estatura final.²⁰ Tal como a testosterona, a sua pesquisa na plataforma Infomed revelou que nenhum dos medicamentos comercializados de letrozol em Portugal têm aprovada a sua utilização pediátrica para o desencadear da puberdade, tendo apenas indicação terapêutica para alguns tipos de cancro da mama positivos para recetores hormonais.⁶⁷

Um estudo de Hero *et al* pesquisou precisamente a incidência de anomalias vertebrais em jovens tratados com inibidores da aromatase, que apesar de tudo revelou que não havia, nos

adolescentes em estudo, afeção do osso trabecular, nem diferenças estatisticamente significativas na densidade mineral óssea; demonstrou, no entanto, um elevado número de deformidades ósseas vertebrais nos casos tratados com letrozol para baixa estatura idiopática, mas não nos casos tratados para ACCM: os autores teorizam que esta diferença pode surgir de vários fatores, como a idade cronológica e óssea superior do grupo tratado para ACCM comparativamente ao grupo tratado para baixa estatura idiopática, um tratamento temporalmente mais curto, e a sua utilização em associação com a testosterona. Reforçou ainda a ideia previamente descrita, de uma estatura final superior nos jovens com ACCM tratados com letrozol comparativamente ao grupo tratado apenas com testosterona.⁷⁰

O crescimento em resposta ao tratamento hormonal foi estreitamente correlacionado com os níveis séricos de testosterona, sendo possível avaliá-lo através dos níveis ao fim de 1 semana de utilização de injeções intramusculares da substância, ou através dos níveis séricos de testosterona e estradiol ao fim de 3 meses de utilização de inibidores da aromatase, momentos temporais em que estas hormonas atingem as suas concentrações mais elevadas nas respetivas terapêuticas.¹⁴

Kohva *et al* investigaram o efeito das terapêuticas disponibilizadas para ACCM em rapazes nos marcadores das células de Sertoli, tendo encontrado valores inferiores de inibina B nos jovens tratados com testosterona, relativamente aos tratados com letrozol; no entanto, os valores de AMH diminuíram de forma semelhante em ambos os grupos. A hipótese que surgiu para explicar estes eventos é que a AMH é dependente do aumento da testosterona, que ocorre em ambos os tratamentos, levando à maturação das células de Sertoli e à sua consequente diminuição; já a inibina B é dependente das gonadotrofinas e da massa de células de Sertoli, e o letrozol pode levar a um crescimento testicular mais marcado nos primeiros meses de tratamento.⁷¹

Em alguns trabalhos já foi proposta a utilização de hCG, que apesar de indiciar bons resultados na progressão pubertária e estatura final, é mais cara e envolve mais injeções; também a utilização de oxandrolona foi testada, parecendo oferecer melhores resultados relativamente ao aumento da velocidade de crescimento, sem compromisso da estatura final, e caso seja utilizada com este fim, permite que permaneçam disponíveis outras opções terapêuticas para o atraso pubertário.⁴⁵ Em ambos os casos há ainda falta de evidência suficiente para a sua utilização, principalmente a longa data.¹²

Sem estudos específicos relativamente à terapêutica farmacológica em raparigas, a consulta da plataforma Infomed revelou mais uma vez falta de indicações específicas para ACCM e aprovação para utilização em idade pediátrica das terapêuticas possíveis.⁶⁷

Apesar de serem estas as orientações mais consensuais, com a preservação do tratamento farmacológico para os casos descritos supracitados, a falta de recomendações acerca da gestão destes jovens leva à abertura para uma variação na prática clínica, conforme o médico responsável e a preferência e expectativas do indivíduo e dos seus cuidadores.⁶³ Existem estudos que apontam para sequelas no atraso pubertário, mesmo que autolimitado, devido ao estado de hipogonadismo prolongado, como a possibilidade de uma menopausa precoce e baixa densidade óssea.¹²

Existe ainda alguma controvérsia relativamente ao tema da estatura final, com alguns estudos a defender que o tratamento com esteroides sexuais em baixa dose durante um curto período é benéfico comparativamente aos casos de ACCM não tratados, ajudando o adolescente a alcançar uma estatura final mais elevada dentro do seu potencial genético.^{12,45,61} Rohani *et al* foi o primeiro a comprovar que a estatura final dos casos de ACCM tratados com letrozol era superior de forma estatisticamente significativa, comparativamente ao grupo controlo.⁷²

Por outro lado, o elevado cuidado na prescrição do tratamento advém, entre vários motivos, de não se pretender estimular uma aceleração na maturação óssea, o que certamente aumentaria o risco de baixa estatura;^{7,48} nas raparigas, o estrogénio induz o encerramento precoce das epífises, o que leva a uma ponderação ainda mais elevada acerca da iniciação do tratamento.⁴⁷

Outro aspeto negativo da realização de tratamento é a falta de conhecimento acerca da utilização de testosterona previamente à terapêutica com gonadotrofinas em adolescentes cujo diagnóstico acabe por ser o HHI, nomeadamente em relação ao seu potencial fértil futuro.⁴

É recomendada a marcação de uma consulta de seguimento 6 meses após o início do tratamento ou de vigilância, para avaliar a progressão pubertária. Em situações mais complicadas de distinção, podem-se monitorizar parâmetros bioquímicos como níveis de gonadotrofinas, inibina B e esteroides sexuais. Se não houver ativação do eixo HHG e progressão pubertária, devem ser realizadas novas investigações. Por vezes é necessário suspender a terapêutica para uma correta avaliação do eixo HHG.²

4. Prognóstico

O prognóstico do ACCM é considerado excelente, pelo caráter autolimitado da situação, com eventual resolução e alcance da maturação pubertária completa.^{4,47} Apesar do atraso no seu desenvolvimento pubertário, não foram reportadas consequências na capacidade reprodutora destes jovens.⁷

Deve, no entanto, ser lembrado o que foi referido no tópico da terapêutica, que apesar dos poucos estudos nesse sentido, existem autores que referem sequelas do atraso pubertário, como a possibilidade de uma menopausa precoce e baixa densidade óssea.^{12,27} Um estudo que reuniu randomizações mendelianas acerca das alterações da puberdade em adultos reportou que existe uma diminuição na densidade mineral óssea por cada ano de atraso pubertário. Além disso, foram encontradas relações com problemas cardiovasculares (e os seus fatores de risco) e doenças respiratórias (asma). Apesar de não conhecidos, a suspeita é que os mecanismos pelos quais a puberdade tem esta influência são o número de anos de exposição a esteroides sexuais e a janela temporal do desenvolvimento do adolescente em que esta mudança ocorre.⁷³ Também Varimo *et al* avaliaram a estrutura óssea de indivíduos com atraso pubertário (casos de ACCM e HHI) através de tomografia computadorizada quantitativa periférica, que permite diferenciar e estudar as componentes cortical e trabecular do osso: os casos de atraso pubertário tiveram compromisso do desenvolvimento e saúde óssea, com resultados de densidade mineral óssea inferior e afeção do osso cortical; estes parâmetros foram mais negativos no HHI relativamente ao ACCM, apesar destes últimos terem uma estatura inferior, um menor IMC e uma menor idade óssea.⁷⁴ Porém, um estudo em particular acerca da composição corporal e da densidade mineral óssea em adolescentes com falhas na progressão pubertária apresentou resultados que contrariam estes dados, negando o risco superior de desenvolvimento de osteopenia ou osteoporose na vida adulta; refere ainda que a definição e promoção de estilos de vida saudáveis, independentemente da forma como decorreu o desenvolvimento pubertário, é o fator mais importante na prevenção dos riscos estudados.⁷⁵

Um segundo tópico sobre o qual ainda não existe consenso é, mais uma vez, a estatura final destes jovens, e se esta é apropriada à sua estatura alvo.⁷ Certos estudos reportam que a maior parte dos jovens atinge frequentemente a estatura geneticamente programada, ficando, porém, no limite inferior do seu potencial genético;^{3,47} outros demonstram, com resultados estatisticamente significativos, que os casos de ACCM ficam aquém da sua estatura alvo ou estatura geneticamente prevista.^{17,76} Em particular, já foi descrito que a redução de estatura está dependente da velocidade de crescimento pré-pubertal.⁷³ Alguns autores relatam ainda que comparativamente aos adolescentes que passam pela puberdade no seu período temporal normal, os que apresentam ACCM têm um intervalo de tempo inferior entre o início

da puberdade e o pico de crescimento, sendo que a velocidade de crescimento deste é atenuada.⁴⁵

Num estudo recente de Kariola *et al*, foi avaliada a qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) em jovens com ACCM, na sua condição base depois do diagnóstico e após o tratamento com testosterona ou letrozol. Estando o atraso pubertário, inclusive o ACCM, associado a diversos efeitos negativos psicológicos, diminuição de participação em atividades atléticas, afeição do desempenho académico, desenvolvimento de mecanismos de defesa pouco saudáveis e traços de personalidade desfavoráveis, e constituindo estas as principais indicações para o tratamento, foi objetivado o impacto da sua condição e terapêutica em várias dimensões na vida dos jovens. Os resultados apresentados revelaram que previamente ao tratamento, o ACCM afetou principalmente a insatisfação com a aparência física, pelo que o desconforto e a sensação de diferença comparativamente aos seus colegas numa fase tão vulnerável da sua vida podem ser fatores complicadores do desenvolvimento psicossocial; a idade na condição de base relacionou-se negativamente com uma dimensão da avaliação particular, a de “amigos”, sugerindo que quanto maior o atraso pubertário, maior a limitação na participação das atividades sociais. O tratamento promotor da puberdade associou-se a mudanças positivas nas dimensões da aparência física e vitalidade, sem diferenças entre os grupos com diferentes tratamentos (testosterona ou letrozol), colocando estes jovens em níveis semelhantes à população geral da sua idade.⁷⁷

CONCLUSÃO

Correspondendo a puberdade a um período de transição e mudanças significativas, a sua afeção pode levar a perturbações graves e condicionantes para a vida futura.

Sendo o ACCM um diagnóstico sem grandes implicações físicas, apesar de alguns autores especularem acerca deste tema, a sua principal comorbilidade é a afeção psicológica, pelo que é importante acompanhar estes indivíduos, de forma a que seja realizada uma vigilância da sua evolução sem impacto considerável após este período conturbado, e que possam ser identificados casos em que o diagnóstico seja de entidades mais graves.

A psicoterapia, pelo caráter já descrito de principal afeção psicológica nestes jovens, poderá desempenhar um papel importante nos casos. Também os médicos de família, prestadores de cuidados gerais e acompanhantes do processo de crescimento na idade pediátrica, devem ser alertados acerca deste tema para poderem identificar e vigiar os casos mais simples, e sinalizar os casos mais complicados para ajuda diferenciada – existe uma elevada menção nos ensaios clínicos da dificuldade na procura de casos para a realização de estudos, devido a apenas serem identificados os casos mais graves.

Apesar de todos os esforços e grandes avanços nos últimos anos nas investigações e literatura deste tema, permanecem tópicos controversos que deveriam ser esclarecidos, como a etiologia desta entidade, em particular a sua componente genética. Permanece igualmente a carência de recomendações oficiais acerca da abordagem ao atraso pubertário, principalmente em relação ao diagnóstico, mas também quanto à necessidade de tratamento, e fármaco a escolher em cada caso. Ainda no que diz respeito à terapêutica, devem ser estudadas e aprovadas as terapêuticas utilizadas em idade pediátrica.

Além da falta de resultados objetivos no que já foi descrito, existe uma diferença drástica entre os géneros, havendo uma elevada escassez de informação sobre o ACCM em raparigas. É provável que isto decorra pela maior prevalência e preocupação acerca da entidade no género masculino; no entanto, é necessário contrariar esta tendência, procurando esclarecer muitos destes aspetos no género feminino.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Profª Doutora Leonor Gomes, por toda a ajuda essencial à elaboração deste trabalho, e pela prontidão na disponibilidade dispensada.

Aos meus pais e irmãs, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

A todos os amigos que surgiram ao longo da minha vida académica, pela paciência e memórias criadas no percurso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zahra F, Ahsan T, Lal Rehman U, Jabeen R. Clinical Spectrum and Causes of Delayed Puberty Among Patients Presenting to the Endocrine Clinic at Jinnah Postgraduate Medical Centre. *Cureus*. 2022 Jan 25;14(1).
2. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3).
3. Bollino A, Cangiano B, Goggi G, Federici S, Duminuco P, Giovanelli L, et al. Pubertal delay: the challenge of a timely differential diagnosis between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty. *Minerva Pediatr*. 2020;72(4):278–87.
4. Persani L, Bonomi M, Cools M, Dattani M, Dunkel L, Gravholt CH, et al. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay. *Endocrine*. 2021;71(3):681–8.
5. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and Abnormal Puberty. *Clinical Pediatric Endocrinology: Fifth Edition*. 2015;183–210.
6. McLean M, Davis AJ, Reindollar RH. Abnormalities of Female Pubertal Development. *Endotext [Internet]*. 2015;
7. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, Stamati FA, Ferrara P, Villani A. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(2):57–61.
8. Beccuti G, Ghizzoni L. Normal and Abnormal Puberty. *Clinical Pediatric Endocrinology: Fifth Edition [Internet]*. 2015;183–210.
9. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(9):590–9.
10. Mishra P, Mishra I, Choudhury A, Baliarsinha A, Mangaraj S, Jena S, et al. Accuracy of various tests alone and in combination to differentiate IHH from CDGP. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022;26(2):160.
11. Villanueva C, Argente J. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr*. 2014;82(4):213–21.
12. Galazzi E, Persani LG. Differential diagnosis between constitutional delay of growth and puberty, idiopathic growth hormone deficiency and congenital hypogonadotropic hypogonadism: a clinical challenge for the pediatric endocrinologist. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(4):354–75.
13. Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M, Elowe-Gruau E, Pitteloud N. Hypogonadism in adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):15–24.

14. Huttunen H, Varimo T, Huopio H, Voutilainen R, Tenhola S, Miettinen PJ, et al. Serum testosterone and oestradiol predict the growth response during puberty promoting treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(2):220–6.
15. Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*. 2021;42(6):783–814.
16. Gao Y, Du Q, Liu L, Liao Z. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;72(3):633–43.
17. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: Induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6).
18. Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(4):741–57.
19. Seppä S, Kuri TH, Holopainen E, Voutilainen R. Diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):225–42.
20. Mcgrath N, O’Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(10).
21. Xu LN, Li HT, Liu S, Jiang J, Liu YQ, Cheng HYM, et al. Constitutional delay of growth and puberty in female mice is induced by circadian rhythm disruption in utero. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;241.
22. Howard SR. Genes underlying delayed puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;476:119–28.
23. Howard SR. The Genetic Basis of Delayed Puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JUN).
24. Winter S, Ousidhoum A, McElreavey K, Brauner R. Constitutional delay of puberty: presentation and inheritance pattern in 48 familial cases. *BMC Pediatr*. 2016;16(1).
25. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):377–88.
26. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Association of the timing of puberty with a chromosome 2 locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4833–9.
27. Cousminer DL, Leinonen JT, Sarin AP, Chheda H, Surakka I, Wehkalampi K, et al. Targeted resequencing of the pericentromere of chromosome 2 linked to constitutional delay of growth and puberty. *PLoS One*. 2015;10(6).
28. Kim HG, Pedersen-White J, Bhagavath B, Layman LC. Genotype and phenotype of patients with gonadotropin-releasing hormone receptor mutations. *Front Horm Res*. 2010;39:94–110.

29. Beneduzzi D, Trarbach EB, Min L, Jorge AAL, Garmes HM, Renk AC, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in patients with a wide spectrum of pubertal delay. *Fertil Steril.* 2014;102(3).
30. Tommiska J, Wehkalampi K, Vaaralahti K, Laitinen EM, Raivio T, Dunkel L. LIN28B in constitutional delay of growth and puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010;95(6):3063–6.
31. Kang BH, Kim SY, Park MS, Yoon KL, Shim KS. Estrogen receptor α polymorphism in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18(2):71.
32. Tusset C, Noel SD, Trarbach EB, Silveira LFG, Jorge AAL, Brito VN, et al. Mutational analysis of TAC3 and TACR3 genes in patients with idiopathic central pubertal disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(9):646–52.
33. Vaaralahti K, Wehkalampi K, Tommiska J, Laitinen EM, Dunkel L, Raivio T. The role of gene defects underlying isolated hypogonadotropic hypogonadism in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2756–8.
34. El-Eshmawy MM, Abdel Aal IA, el hawary AK. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2010;8:153.
35. Şen TA, Şimflek DG, Darcan Ş, Çoker M. Ghrelin levels in children with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):117–21.
36. Pugliese-Pires PN, Fortin JP, Arthur T, Latronico AC, Mendonca BB, Villares SMF, et al. Novel inactivating mutations in the GH secretagogue receptor gene in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):233–41.
37. Varimo T, Miettinen PJ, Vaaralahti K, Toppari J, Huopio H, Voutilainen R, et al. Circulating Liver-enriched Antimicrobial Peptide-2 Decreases during Male Puberty. *J Endocr Soc.* 2022;6(3).
38. Zero Breast Cancer. Phthalates (THAL-ates) The Everywhere Chemical: What are phthalates? [Internet]. Available from: https://www.niehs.nih.gov/research/supported/assets/docs/j_q/phthalates_the_everywhere_chemical_handout_508.pdf
39. Xie C, Zhao Y, Gao L, Chen J, Cai D, Zhang Y. Elevated phthalates' exposure in children with constitutional delay of growth and puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;407:67–73.
40. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and

- puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Human Reproduction*. 2017;32(1):147–53.
41. Reinehr T, Hoffmann E, Rothermel J, Lehrian TJ, Binder G. Characteristic dynamics of height and weight in preschool boys with constitutional delay of growth and puberty or hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(3):424–31.
 42. Binder G, Lehrian TJ, Hoffmann E, Blumenstock G, Rahmaoui A, Trzaskoma B, et al. Adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty grow faster than patients with organic growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(2):237–41.
 43. Rajput R, Rani M, Rajput M, Garg R. Etiological Profile of Short Stature in Children and Adolescents. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25(3):247–51.
 44. Vidal Castro S, Leite AL, Antunes A, Espada AF, Robalo B, Galo E, et al. Protocolo de Investigação do Atraso de Desenvolvimento Pubertário para Pediatras.
 45. Soliman A, Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(5):698.
 46. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;73(8).
 47. Parada M, Silva S, Vaz A, Dinis I, Mirante A. Atraso Constitucional do Crescimento e da Maturação - Casuística de uma Consulta de Endocrinologia Pediátrica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2010;15–9.
 48. Gaudino R, de Filippo G, Bozzola E, Gasparri M, Bozzola M, Villani A, et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1).
 49. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing Self-limited Delayed Puberty from Permanent Hypogonadotropic Hypogonadism: How and Why? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(12):E5264–6.
 50. Festa A, Umamo GR, Miraglia del Giudice E, Grandone A. Genetic Evaluation of Patients With Delayed Puberty and Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: Is it Worthy of Consideration? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
 51. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: Critical appraisal of available diagnostic tests. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(9):3056–67.
 52. Tripathy M, Baliarsinha A, Choudhury A, Das U. The Role of Urinary LH and FSH in the Diagnosis of Pubertal Disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25(2):110–20.

53. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016(1).
54. Rohayem J, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Inhibin B, AMH, but not INSL3, IGF1 or DHEAS support differentiation between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Andrology*. 2015;3(5):882–7.
55. Chan YM, Lippincott MF, Sales Barroso P, Alleyn C, Brodsky J, Granados H, et al. Using Kisspeptin to Predict Pubertal Outcomes for Youth With Pubertal Delay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8).
56. Sun QH, Zheng Y, Zhang XL, Mu YM. Role of Gonadotropin-releasing Hormone Stimulation Test in Diagnosing Gonadotropin Deficiency in Both Males and Females with Delayed Puberty. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(18):2439–43.
57. Street ME, Bandello MA, Terzi C, Ibaez L, Ghizzoni L, Volta C, et al. Leuteinizing hormone responses to leuprolide acetate discriminate between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. *Fertil Steril*. 2002;77(3):555–60.
58. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MT. Role of Gonadotropin-Releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):780–5.
59. Al-Shaikh HAJ, Brook CGD, Hindmarsh PC. Evaluation of the combination of GnRH and HCG tests in differentiating constitutional delay of growth and puberty from hypogonadotropic hypogonadism in males. *Ann Saudi Med*. 2001;21(3–4):230–3.
60. Chioma L, Papucci G, Fintini D, Cappa M. Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(2):259–63.
61. Galazzi E, Improda N, Cerbone M, Soranna D, Moro M, Fatti LM, et al. Clinical benefits of sex steroids given as a priming prior to GH provocative test or as a growth-promoting therapy in peripubertal growth delays: Results of a retrospective study among ENDO-ERN centres. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(2):219–28.
62. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore MD). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. Available from: <https://omim.org/>
63. Jonsdottir-Lewis E, Feld A, Ciarlo R, Denhoff E, Feldman HA, Chan YM, et al. Timing of Pubertal Onset in Girls and Boys With Constitutional Delay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):3693–703.

64. de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9.
65. Giri D, Patil P, Blair J, Dharmaraj P, Ramakrishnan R, Das U, et al. Testosterone therapy improves the first year height velocity in adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(2).
66. Vogiatzi M, Tursi JP, Jaffe JS, Hobson S, Rogol AD. Testosterone Use in Adolescent Males: Current Practice and Unmet Needs. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):1–14.
67. Infarmed. Infomed – base de dados de medicamentos de uso humano [Internet]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
68. Dutta D, Singla R, Surana V, Sharma M. Efficacy and Safety of Letrozole in the Management of Constitutional Delay in Growth and Puberty: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022;14(2):131–44.
69. Singh S. Aromatase inhibitors in male sex. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;17(Supplement 1):259.
70. Hero M, Toiviainen-Salo S, Wickman S, Mäkitie O, Dunkel L. Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(7):1536–43.
71. Kohva E, Varimo T, Huopio H, Tenhola S, Voutilainen R, Toppari J, et al. Anti-Müllerian hormone and letrozole levels in boys with constitutional delay of growth and puberty treated with letrozole or testosterone. *Human Reproduction*. 2020;35(2):257–64.
72. Rohani F, Asadi R, Mirboluk AA, Soheilipour F. Letrozole Effect on Final Height of Patients with Constitutional Delay of Growth and Puberty. *Medical Archives*. 2019;73(5):307–10.
73. Chan YM, Feld A, Jonsdottir-Lewis E. Effects of the Timing of Sex-Steroid Exposure in Adolescence on Adult Health Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4758–86.
74. Varimo T, Miettinen PJ, Laine T, Salonen P, Tenhola S, Voutilainen R, et al. Bone structure assessed with pQCT in prepubertal males with delayed puberty or congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(1):107–16.
75. Andrade TS de, Lopes LA, Pinheiro M de M, Szejnfeld VL, Taddei JA de AC. Bone mineral density and body composition in adolescents with failure to thrive. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8(2):168–74.
76. Rohani F, Alai MR, Moradi S, Amirkashani D. Evaluation of near final height in boys with constitutional delay in growth and puberty. *Endocr Connect*. 2018;7(3):456–9.

77. Kariola L, Varimo T, Huopio H, Tenhola S, Voutilainen R, Kosola S, et al. Health-related quality of life in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13.