

# Atraso pubertário: um diagnóstico tardio

Helena Ferreira<sup>I</sup>, Tiago Cúrdia Gonçalves<sup>II</sup>, Maria João Moreira<sup>II</sup>,  
Carla Laranjeira<sup>I</sup>, Carla Meireles<sup>I</sup>

## DELAYED PUBERTY: A LATE DIAGNOSIS

### ABSTRACT

**Background:** Pubertal delay is a common condition in the Endocrinology clinic. Many diseases can underlie this phenomenon, being inflammatory bowel disease, namely Crohn's disease, one of the most commonly related chronic diseases.

**Case report:** Sixteen-years-old female adolescent, with no previous medical history, was referred to the Pediatric clinic because of pubertal delay with primary amenorrhea and failure to thrive. She had initially no digestive symptoms. She subsequently developed gastrointestinal complaints. Laboratorial, endoscopic and radiological studies that allowed the diagnosis of moderate to severe Crohn's disease.

**Discussion/Conclusion:** We aimed to aware Crohn's disease as one of the causes of pubertal and growth delay, highlighting the need for early diagnosis and therapy, in order to reach a favorable pubertal development.

**KeyWords:** Failure to thrive; Crohn's disease; inflammatory bowel disease; pubertal delay

### RESUMO

**Introdução:** O atraso pubertário é uma patologia frequente na consulta de Endocrinologia. Várias doenças podem estar subjacentes a este problema, sendo a doença inflamatória intestinal, mais concretamente a doença de Crohn, uma das doenças crónicas mais associadas.

**Caso clínico:** Adolescente, sexo feminino, de 16 anos, sem antecedentes patológicos relevantes, referenciada à consulta de Pediatria por atraso pubertário com amenorreia primária e má evolução estatura-ponderal. Inicialmente sem qualquer sintomatologia digestiva. Posteriormente iniciou queixas gastrointestinais, tendo sido submetida a estudo analítico, endoscópico e radiológico, que permitiu o diagnóstico de doença de Crohn com atividade moderada-grave. Iniciou-se tratamento de indução de remissão com corticosteroides e tratamento de manutenção com infliximab, com melhoria significativa dos sintomas e evolução pubertária favorável.

**Discussão/Conclusão:** Pretende-se lembrar a doença de Crohn como uma das causas de atraso de crescimento e pubertário, salientando-se a necessidade de um diagnóstico precoce com instituição atempada de terapêutica, de modo a ser possível uma evolução pubertária favorável.

**Palavras-chave:** Atraso pubertário; doença de Crohn; doença inflamatória intestinal; má evolução estatura-ponderal

Nascer e Crescer – Birth and Growth Medical Journal  
2017; 26(1): 62-7

<sup>I</sup> Department of Pediatrics, Hospital da Senhora da Oliveira.  
4835-044 Guimarães, Portugal.  
helen-of@hotmail.com; carla-laranjeira@hotmail.com;  
csmeireles@gmail.com

<sup>II</sup> Department of Gastroenterology, Hospital da Senhora da Oliveira.  
4835-044 Guimarães, Portugal.  
tiagomcg@hotmail.com; mjacmoreira@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A puberdade é uma fase do desenvolvimento do ser humano caracterizada por maturação da gametogénese, secreção de hormonas sexuais, desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e início da função reprodutiva.<sup>1</sup> O início da puberdade resulta da atividade sustentada do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, o qual está altamente dependente da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH), hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora dos folículos (FSH), estrogénios e androgénios.<sup>1</sup> O atraso pubertário afeta cerca de 3% da população geral e as causas são variadas, podendo ser considerados quatro grupos: atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento (ACCD - principal causa de atraso pubertário, sendo mais comum no sexo masculino e em casos de história familiar de atraso pubertário); hipogonadismo hipogonadotrófico (Hh) - resultante de disfunção do sistema nervoso central; hipogonadismo hipergonadotrófico (HH) - secundário a patologia gonadal e atraso pubertário secundário a doenças crónicas (APDC - etiologia multifatorial, em que a resolução da doença subjacente permite a progressão do desenvolvimento pubertário).<sup>2,3</sup> O Hh pode ainda ser classificado como congénito, adquirido ou constitucional, neste último caso secundário a anorexia, exercício extenuante, stress ou doenças crónicas.<sup>3,4</sup>

Várias doenças crónicas podem comprometer o desenvolvimento pubertário e crescimento adequados. Em idade pediátrica, o atraso de crescimento e pubertário pode constituir uma manifestação isolada da doença inflamatória intestinal (DII), o que pode dificultar o seu diagnóstico atempado.<sup>5,6</sup> Esta manifestação é mais comum na DC, com uma prevalência entre 10 e 30%, comparativamente aos 10% de casos na CU e parece ser secundário a um processo multifatorial.<sup>5,6</sup>

## CASO CLÍNICO

Adolescente de 16 anos, do sexo feminino, sem antecedentes pessoais ou familiares patológicos relevantes, foi referenciada à consulta de Pediatria por má evolução estatura-ponderal associada a atraso pubertário com amenorreia primária. Não havia referência a outros sintomas nem alterações ao exame objetivo. Do estudo solicitado pelo Médico Assistente (tabela 1) salientava-se: anemia microcítica, hipocrómica e trombocitose; a radiografia do punho esquerdo evidenciava atraso da idade óssea comparativamente à idade cronológica de 3 anos e a

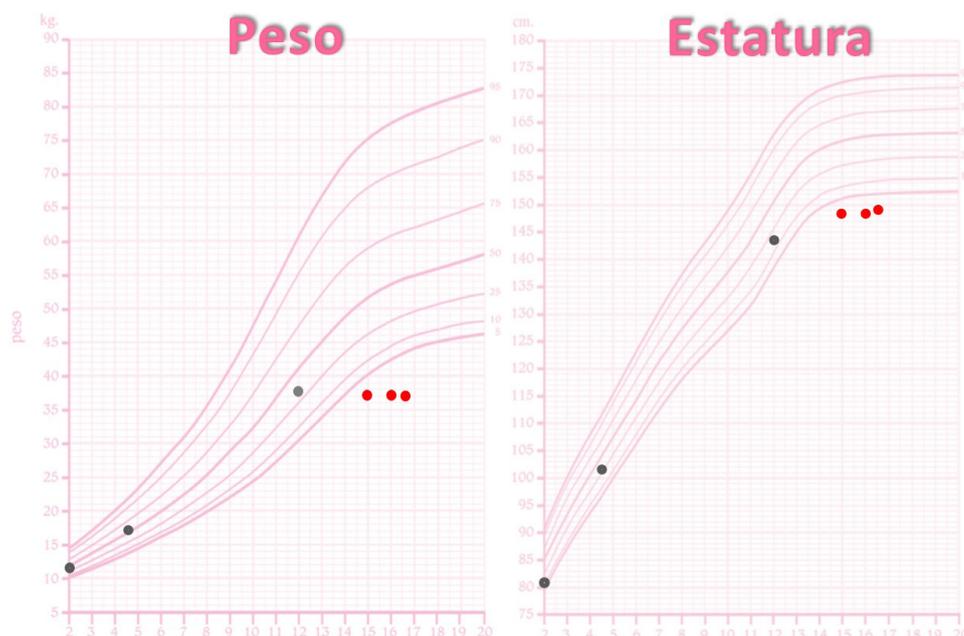
ecografia pélvica mostrava útero de pequenas dimensões, com paredes de reduzida espessura.

Na primeira consulta hospitalar, a doente negava sintomas de novo, nomeadamente cefaleias, alterações visuais, hiposmia, anosmia ou outros sintomas sugestivos de comprometimento neurológico, bem como sintomas sugestivos de envolvimento de outros sistemas orgânicos. Negava ainda prática de exercício físico extenuante, comportamento alimentar restritivo, consumo de drogas ilícitas e não havia história de antecedentes cirúrgicos ou traumatismo crânio-encefálico. Ao exame objetivo salientava-se aspeto emagrecido, mas sem comprometimento do estado geral. Os parâmetros antropométricos revelaram peso corporal de 39 Kg (inferior ao percentil 5), estatura de 151,5 cm (percentil 5) sendo a sua estatura alvo no percentil 10, e índice de massa corporal (IMC) 17 kg/m<sup>2</sup> (percentil 5). A adolescente não tinha quaisquer distorções nem alterações da linha média, o fenótipo era feminino, os genitais normais e o estadiu pubertário de Tanner 1 (P3,B1,A1). O restante exame objetivo, incluindo exame neurológico detalhado, não apresentava alterações. A observação das curvas do peso e da estatura, demonstrou um cruzamento de percentis em ambos os parâmetros antropométricos a partir dos 12 anos (figura1). Foi realizado estudo analítico e imagiológico, nomeadamente: função tiroideia, estudo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadas, rastreio de doença celíaca, cariótipo e ecografia pélvica com biometria, que não revelaram alterações de novo (tabela 2).

Dois meses após a primeira observação a doente iniciou epigastralgias associada a alteração do trânsito intestinal, alternando diarreia e obstipação, mas com franco predomínio de obstipação. Negava perda de sangue ou muco nas fezes, febre, lesões cutâneas, aftas recorrentes, atingimento articular, sintomatologia ocular ou outros sintomas. Ao exame objetivo, estava com aspeto mais emagrecido, com peso corporal de 34,5 Kg, verificando-se uma perda ponderal de 11,5% comparativamente à consulta anterior. Relativamente ao estadiu pubertário de Tanner verificou-se evolução para o estadiu de Tanner II (B2,P4). Perante esta nova sintomatologia e considerando a hipótese de DII, foi solicitado novo estudo complementar (tabela 3) que revelou persistência da anemia microcítica e VS elevada. A endoscopia digestiva alta com biópsias revelou infeção por *Helicobacter pylori*, sem atividade inflamatória va-

**Tabela 1** - Resultados dos exames complementares de diagnóstico solicitados pelo Médico Assistente.

Exames complementares	Resultados	Valores de referência
Hemoglobina MCV/ MCHC Leucócitos Plaquetas	10,3 g/dL 72,3 fL; 30g/dL 8,02x10 <sup>3</sup> /L 570 x10 <sup>3</sup> /uL	12,0 – 16,0 g/dL 83 – 103 fL; 32,0 – 36,0 g/dL 4,8 – 10,8 x10 <sup>3</sup> /L 150 - 350 x10 <sup>3</sup> /uL
Rx mão e punho esquerdo	13 anos + 2 meses	
Ecografia pélvica	Útero de reduzidas dimensões, com paredes de reduzida espessura. Quisto anexial bilateral 9-10 mm	



**Figura 1** - Curvas antropométrica (CDC) do peso e estatura da adolescente, obtidas através do seu boletim de saúde infantil e juvenil.

**Tabela 2** - Resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados na primeira consulta hospitalar.

Exames complementares	Resultados	Valores de referência
TSH T4L	3,660 UI/mL 1,36 ng/dL	0,358 – 3,740 UI/mL 0,76 – 1,46 ng/dL
Anticorpo transglutaminase IgA IgA	0,8 U/mL 325 mg/dL	<10 U/mL 114 – 457 mg/dL
LH; FSH Progesterona; prolactina Estradiol	1,1 mUI/mL; 4,7 mUI/mL 0,27 ng/mL; 10,7 ng/mL 30 pg/mL	
Cariótipo	46, XX	

lorizável, e duodenite inespecífica. Posteriormente, o resultado do doseamento da calprotectina nas fezes revelou-se elevado (>1800 µg/g), pelo que foi realizada colonoscopia total com biópsias, que corroboraram o diagnóstico de doença de Crohn (DC) ileocólica (tabela 3, figura 2). A entero-ressonância magnética realizada posteriormente confirmou espessamento segmentar do íleo distal com cerca de quatro centímetros de comprimento, com dilatação das ansas a montante, mas sem outro envolvimento do intestino delgado, permitindo classificar a DC, de acordo com a classificação de Paris, em A1b, L3+L4a, B2, G1, com atividade moderada-grave (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* - PCDAI 40 pontos).

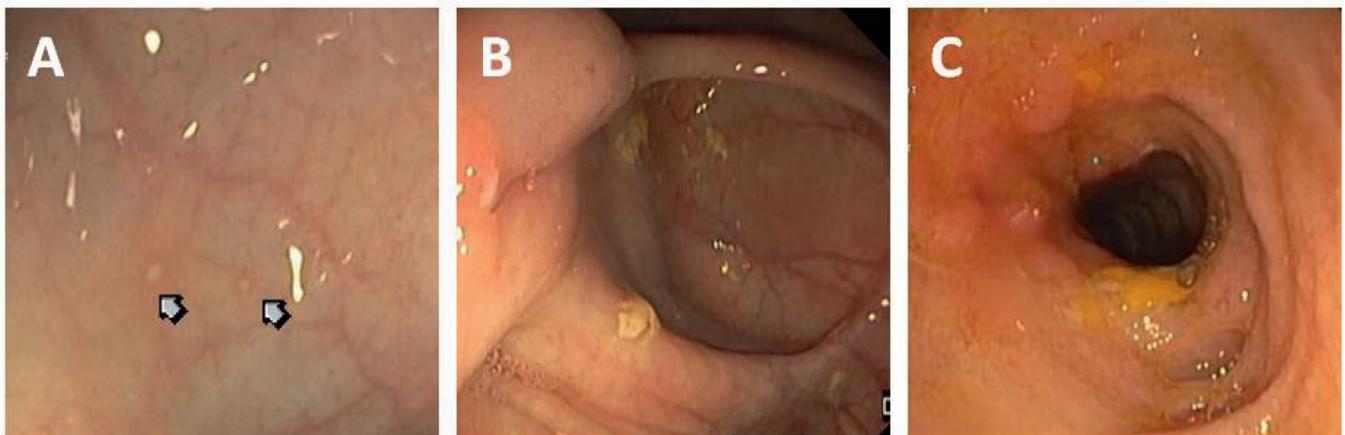
A indução de remissão com nutrição entérica exclusiva foi recusada pela doente, pelo que foi iniciado tratamento com

corticosteroides 1mg/kg/dia, com redução progressiva durante 10 semanas.

Cerca de um mês após ter iniciado terapêutica, constatou-se melhoria sintomática e analítica. Nesta altura ainda não tinha menarca. Ao exame objetivo apresentava bom aspeto geral e nutricional, com peso de 41 Kg (aumento ponderal de 6,5kg) e estatura sobreponível. Relativamente aos caracteres sexuais secundários, verificou-se evolução favorável, estando no estadiu pubertário de Tanner B3P4. Cerca de 10 semanas após o diagnóstico foi iniciado infliximab na dose de 5mg/kg a cada 8 semanas. Com esta terapêutica ocorreu melhoria clínica e evolução pubertária favorável, tendo tido a menarca cerca de 4 meses após o diagnóstico, no entanto, sem evolução estatural favorável.

**Tabela 3** - Resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados após início de sintomatologia gastrointestinal.

Exames complementares	Resultados	Valores de referência
Hemoglobina MCV/ MCHC Leucócitos Plaquetas	11,4 g/dL 77,9 fL; 32,1 g/dL 6,9x10 <sup>9</sup> /L 379000/uL	12,0 – 16,0 g/dL 83 – 103 fL; 32,0 – 36,0 g/dL 4,8 – 10,8 x10 <sup>9</sup> /L 150 - 350 x10 <sup>3</sup> /uL
Velocidade de sedimentação	29 mm	0 – 10 mm
Calprotectina fecal	>1800 µg/g	
Endoscopia digestiva alta	Mucosa esofágica sem alterações. Transição esófago-gástrica regular. Fundo, corpo e antro sem alterações endoscópicas. Píloro centrado e permeável. Porção distal do bulbo duodenal até D3 com mucosa com atrofia vilositária.	
Histologia da mucosa gástrica	Retalhos de mucosa gástrica de tipo corpo sem alterações significativas e retalhos de mucosa gástrica de tipo antro com lesões de gastrite crónica superficial sem atividade inflamatória valorizável, associada a <i>Helicobacter pylori</i> .	
Histologia da mucosa duodenal	Retalhos de mucosa de tipo entérico, compatíveis com origem duodenal, de arquitetura vilositária e críptica preservadas e de córion com discreto infiltrado inflamatório polimorfo – duodenite inespecífica.	
Ileocolonoscopia	Aos 10cm da válvula íleo-cecal, área de mucosa congestiva, com algumas úlceras ovaladas. Restante mucosa do íleo com marcada atrofia das vilosidades, sem outras alterações. Válvula íleo-cecal com mucosa congestiva e raras erosões aftoides, este-nosada, franqueável pelo colonoscópio.	
Histologia do íleo	Lesões de ileíte com erosões associadas às quais se associam folículos linfóides na respetiva lâmina própria. Não se identificaram micro-abcessos crípticos nem granulomas epitelióides. Sem lesões de displasia nem lesões de natureza neoplásica maligna.	
Histologia do cólon e reto	Morfologia globalmente apresentando parâmetros dentro da normalidade, com alguns fragmentos com lesões de colite inespecífica focal com atividade <i>mínima</i> . Não se identificaram micro-abcessos crípticos, granulomas epitelióides, lesões de displasia nem lesões de natureza neoplásica maligna.	



**Figura 2** - Imagens da ileocolonoscopia. A - Erosões aftoides no cólon; B - Erosão e hiperemia da mucosa da válvula íleo-cecal; C - Úlceras no íleo terminal.

## DISCUSSÃO

O atraso pubertário é uma causa frequente de angústia e repercussões psicológicas nos jovens, que anseiam por um desenvolvimento pubertário rápido para se igualarem aos seus pares.<sup>2</sup> Assim, a referenciação precoce destes casos torna-se fundamental para diminuir as repercussões físicas e psicológicas de um atraso pubertário prolongado. No entanto, a abordagem deste distúrbio endócrino nem sempre é fácil, uma vez que pode ter várias causas subjacentes, necessitando de uma vigilância clínica frequente e prolongada. A história clínica detalhada é fundamental, não esquecendo de avaliar a presença de sintomas sugestivos de patologia crónica, sintomas neurológicos, consumo de fármacos, antecedentes cirúrgicos, padrão alimentar restritivo, prática de exercício físico extenuante e antecedentes familiares de atraso pubertário.<sup>7</sup> No exame físico deve ser dada particular atenção aos seguintes aspetos: evolução da estatura e do peso, comparação entre o segmento corporal superior e inferior, caracterização dos caracteres sexuais secundários, pesquisa de dismorfias sugestivas de síndromes e exame neurológico minucioso, de modo a excluir uma causa central.<sup>7</sup> Apesar da história clínica e do exame objetivo auxiliarem na orientação diagnóstica a requisição de exames complementares diagnósticos, nomeadamente do estudo hormonal, é fundamental.

No caso clínico apresentado, a história clínica, o exame objetivo e resultados laboratoriais auxiliaram na orientação diagnóstica. Assim, o ACCD era pouco provável, uma vez que se tratava de uma doente do sexo feminino e não havia história familiar de atraso pubertário. Do mesmo modo, a ausência de valores aumentados das gonadotropinas, a ecografia pélvica e o cariótipo normais excluíram o HH como causa do atraso pubertário. O Hh por patologia hipotalâmica ou hipofisária, seja congénita ou adquirida, também era pouco provável, dado a ausência de sinais ou sintomas sugestivos de envolvimento neurológico. Deste modo, o APDC era a causa mais provável, uma vez que para além do atraso pubertário, havia um cruzamento patológico dos percentis do peso e da estatura associado a anemia e trombocitose. A dificuldade na identificação da causa do atraso pubertário desta doente residiu no fato de numa fase inicial não ter qualquer sintoma associado que orientasse para uma causa orgânica, nomeadamente gastrointestinal. De facto, está bem descrito na literatura que o atraso de crescimento e o atraso pubertário podem ser a primeira manifestação da DII, o que dificulta o seu diagnóstico.<sup>5,6</sup> Esta associação é ainda mais consistente no caso da DC, ocorrendo em 10 a 30% dos casos. O mecanismo subjacente a este fenómeno ainda está mal esclarecido. A subnutrição tem sido reconhecida como um dos principais mecanismos envolvidos; no entanto, já foram descritos casos de atraso pubertário sem desnutrição, o que implica a existência de outros mediadores responsáveis. Algumas experiências desenvolvidas em modelos animais e em humanos com doenças inflamatórias crónicas têm sugerido os mediadores inflamatórios como intervenientes importantes no desenvolvimento pubertário, independentemente do estado nutricional.<sup>5</sup>

A incidência da DC na população pediátrica tem vindo a aumentar em todo o mundo, variando de 2,5 a 11,4 por 100.000,

com uma prevalência estimada de 58 por 100.000 crianças, o que realça a importância de se considerar este diagnóstico mesmo nos casos que se manifestem numa fase inicial apenas com atraso pubertário. A gravidade e a extensão da DII em idade pediátrica são mais exuberantes, com consequências a curto e a longo prazo, quando não tratada adequada e atempadamente.<sup>8</sup> No caso reportado, a ausência inicial de manifestações gastrointestinais fez com que o diagnóstico se protelasse, o que resultou num estado de desnutrição e, conseqüentemente, perda de peso e baixa estatura. A realização de exames subsidiários simples e não invasivos como hemograma, VS, PCR, calprotectina fecal e ecografia abdominal com visualização da última ansa ileal, deveria ser considerada em doentes com atraso pubertário não explicado, de forma a permitir um diagnóstico mais precoce da DII.

Nas crianças e adolescentes que ainda não finalizaram o crescimento, a nutrição entérica exclusiva constitui a terapêutica de indução de primeira linha, uma vez que tem eficácia semelhante à corticoterapia mas com melhor perfil de segurança.<sup>8</sup> No caso da doente apresentada, a nutrição entérica exclusiva não foi bem aceite, mesmo após se ter explicado as vantagens deste tratamento, nomeadamente no que diz respeito à sua eficácia e à ausência de efeitos adversos significativos, comparativamente ao tratamento com corticosteroides. Uma vez recusado este tratamento, e de forma a garantir a adesão terapêutica, optou-se por iniciar tratamento com corticosteroides orais com desmame progressivo ao longo de dez semanas.

Depois de atingida a indução da remissão, é necessário iniciar tratamento de manutenção, de forma a controlar o processo inflamatório e evitar recidivas. Existem várias opções terapêuticas, nomeadamente tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina), metotrexato e agentes biológicos (infiximab, adalimumab).<sup>8</sup> Dada a eficácia comprovada da terapêutica biológica no tratamento de indução da remissão e manutenção da DC e, tendo em consideração os fatores de mau prognóstico desta doente, juntamente com a necessidade de resposta terapêutica rápida, de modo a não perder a janela de oportunidade em termos de evolução pubertária, optou-se pelo tratamento com infiximab, o qual foi bem tolerado.

A evolução favorável do desenvolvimento pubertário após ter sido controlada a atividade da DC, comprovou que a causa do atraso pubertário nesta adolescente era justificada pela patologia gastrointestinal. Este resultado está de acordo com o que está descrito na literatura, ou seja, que o tratamento da doença crónica tem impacto favorável em termos do crescimento e puberdade. No caso da nossa doente o diagnóstico, apesar de tardio, não comprometeu o desenvolvimento pubertário, mas o crescimento ficou irreversivelmente afetado.

Com este caso pretende-se lembrar a DII como uma das causas frequentes de atraso de crescimento e atraso pubertário, mesmo na ausência de manifestações gastrointestinais evidentes. É crucial o diagnóstico correto e atempado desta doença, de forma a conseguir controlar a atividade inflamatória, pois só deste modo poderão ser obtidos os efeitos desejáveis em termos de evolução pubertária e crescimento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part I: the endocrine basis of puberty. *Pediatrics in review* 2011; 32: 223-9.
2. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatrics in review* 2010; 31: 189-95.
3. Cañete Estrada R, Mata Rodríguez C, Aguilar Quintero M. Retraso puberal. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr* 2011; 1: 205-17.
4. Crowley WF, Pitteloud Nelly. Diagnosis and treatment of delayed of puberty. 2015; <http://www.uptodate.com/online>.
5. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with bowel disease. *Pediatr Res* 2003; 53:205-10.
6. Hyams JS. Inflammatory bowel disease. *Pediatrics in review* 2005; 26:314-20.
7. Dattani MT, Tziaferi V, Hindmarsh PC. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 6<sup>th</sup> edition. Edited by C. Brook, P. Clayton, R. Brown, 2009: 213-34.
8. Ruummele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A., Levine A, Escher JC, *et al*. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:1179-207.

## CORRESPONDENCE TO

Helena Ferreira  
Department of Pediatrics  
Hospital da Senhora da Oliveira  
Rua dos Cutileiros, Creixomil  
4835-044 Guimarães  
Email: [helena-of@hotmail.com](mailto:helena-of@hotmail.com)

Received for publication: 10.04.2016

Accepted in revised form: 22.08.2016