

Hipogonadismo Secundário – caso clínico *Secondary Hypogonadism – clinical case*

Odete Gomes*, Catarina Monteiro*, José Leite**, Célio Fernandes***

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 18 anos de idade, que recorreu ao Serviço de Urgência por síndrome gripal.

Ao exame objectivo, verificaram-se alterações compatíveis com atraso da puberdade/hipogonadismo: voz aguda, ausência de barba e de padrão masculino de pêlos, distribuição da gordura corporal do tipo ginóide, crescimento excessivo dos membros, ginecomastia e “micropénis”. Constatou-se também que o doente sofria de diminuição do olfacto (hiposmia).

O doente foi enviado para a Consulta Externa para estudo. Dos exames laboratoriais efectuados destacamos: níveis de testosterona livre e total, LH, FSH baixos, enquanto as outras hormonas da hipófise anterior eram normais.

Colocou-se a hipótese de diagnóstico de Hipogonadismo Secundário, mais propriamente Síndrome de Kallmann.

O doente foi medicado com hormonas gonadotróficas, tendo sido desencadeada a puberdade, com aparecimento de pêlos faciais, aumento dos testículos, pénis e enrugamento da pele do escroto.

Os autores fazem ainda uma breve revisão sobre o tema.

Palavras chave: Hipogonadismo secundário, hiposmia, síndrome de Kallmann.

Abstract

The authors describe the clinical case of an eighteen year-old male, admitted in the Emergency Department with a flu-like syndrome.

On physical examination hypogonadism was recorded: high-pitched voice, absence of terminal hair and decreased body hair, decreased muscle mass and fat distribution over hips and chest, arm span exceeding height, gynaecomastia and micropenis. Hyposmia was also present.

The serum total and free testosterone levels, as well the serum LH and FSH levels were low, while the others pituitary hormones levels were normal.

It was assumed to be a case of Kallmann's Syndrome.

The patient started treatment with hCG and his physical appearance changed.

The authors make a brief review of this topic.

Key words: Secondary Hypogonadism, Hyposmia, Kallmann's Syndrome.

Introdução

Os testículos produzem espermatozóides e hormonas esteróides que regulam a função sexual masculina. Ambos os processos estão sob complexo controlo de *feedback* pelo sistema hipotálamo-hipofisário.¹

O hipogonadismo no homem relaciona-se com a diminuição de uma destas duas funções dos testículos. Estas anormalidades podem resultar de disfunções dos testículos (hipogonadismo primário) ou de

distúrbios da hipófise ou hipotálamo.²

Perante um doente com fenótipo característico, dever-se-ão efectuar os seguintes doseamentos hormonais: testosterona livre e total, LH e FSH.^{1,2} Trata-se de hipogonadismo primário quando os níveis séricos de testosterona são baixos e os níveis de LH e FSH se encontram altos. O paciente tem um hipogonadismo secundário quando o doseamento de testosterona é baixo e as concentrações de LH e FSH são baixas ou normais. Neste caso há uma falha testicular devida a secreção inapropriada de GhRH por disfunção hipotalâmica ou hipofisária (Fig. 1).

Os hipogonadismos secundários podem ser congénitos ou adquiridos.^{2,3} (Quadro I).

Caso clínico

Doente de dezoito anos de idade, de raça caucasiana,

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna.

**Assistente Graduado de Medicina Interna.

***Director de Serviço.

Serviço de Medicina 2 C, do Hospital Distrital de Leiria.

Recebido para publicação a 19.03.04

Aceite para publicação a 25.10.04

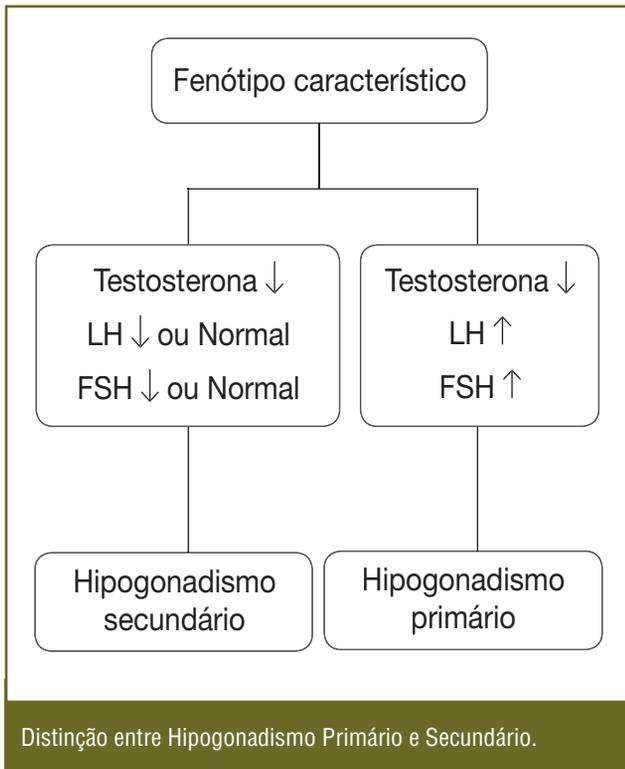


FIG. 1

que recorreu ao Serviço de Urgência do nosso hospital por síndrome gripal. Ao exame objectivo constatámos: voz aguda, ausência de barba e de padrão masculino de pêlos, distribuição ginóide da gordura corporal, ginecomastia, crescimento excessivo dos membros, micropênis, cicatriz de cirurgia ao testículo direito, que se encontrava no canal inguinal e presença de pêlos axilares (Figs. 2, 3, 4, 5). Estava apirético e normotenso. A auscultação cárdio-pulmonar era normal e a palpação abdominal não mostrou alterações.

Como antecedentes pessoais referia cirurgia ao testículo direito aos nove anos, por criptorquidia, e hiposmia marcada. Negava hábitos tabágicos, alcoólicos ou medicamentosos. Nos antecedentes familiares, a mãe, com quarenta anos, era saudável, o pai, com quarenta e quatro anos, era alcoólico, tinha um irmão de nove anos saudável. Sem história familiar conhecida de atraso da puberdade.

O doente foi enviado para Consulta Externa para estudo complementar.

Analicamente apresentava: hemograma e bioquímica com provas de função renal e hepática sem alterações. Doseamentos séricos de testosterona total: 0,28 ng/ml (N: 2,62-15,9); testosterona livre: 1,0 pg/



Altura: 180 cm; Peso: 94 kg; Perímetro abdominal: 108 cm; Perímetro torácico: 90 cm; Medida braços (dedo médio- dedo médio): 183 cm; Segmento inferior do corpo (púbis-pés): 90 cm.

FIG. 2



FIG. 3

ml (N: 8,8-27); FSH: 0,7 UI/L (N: 1,6-11,0); LH: < 0,1 UI/L (N: 0,8-6,1); todos em níveis inferiores aos normais. Doseamento das restantes hormonas da hipófise anterior dentro dos valores normais: TSH: 2,72 μ U/ml (N: 0,27-4,2); ACTH: 38,2 pg/ml (N: < 26); Prolactina: 10,2 ng/ml (N: 2,7-36,9) e GH: 3,3 ng/ml (N: 0,06-5,0). As provas de função tireoideia com T3 livre e T4 livre eram normais, assim como os doseamentos de cortisol basal, progesterona, estradiol e

QUADRO I

Causas de Hipogonadismo Secundário

Causas Congénitas	Causas Adquiridas
Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI)	Tumores benignos ou quistos hipotálamo/hipófise
Síndrome de Kallmann (HHI associado a uma ou mais alterações não gonadais anosmia, hiposmia, fenda palatina, alterações urogenitais)	Tumores malignos hipotálamo/hipófise
Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático associado a atraso mental	Doenças infiltrativas (Sarcoidose, Hemocromatose)
Défice isolado de FSH	Infecções (Meningite Tuberculosa)
Défice isolado de LH	Apoplexia hipofisária
	Trauma
	Doenças críticas (EAM, cirurgia)
	Doenças sistémicas crónicas (Cirrose, IRC, SIDA)
	Tratamento com glicocorticóides
	Hipogonadismo secundário intencional (carcinoma da próstata)

17-OH progesterona.

Perante estes resultados hormonais efectuámos prova de estimulação com gonadotrofina coriónica (hCG), 5000 UI durante três dias, resultando num aumento dos níveis séricos de testosterona para 0,41 ng/ml.

Na ecografia ao escroto os testículos eram idênticos quanto ao volume e ambos de textura homogénea. O testículo direito encontrava-se localizado no canal inguinal, medindo 21,7x9,6 mm. O testículo esquerdo encontra-se na respectiva bolsa, medindo 18,6x10,6 mm.

Para despiste de lesão expansiva a nível hipotálamo-hipofisário efectuou TAC-CE, que não revelou alterações, e posteriormente RMN-CE que demonstrava: discreta

assimetria de pneumatização do corpo do esfenóide a condicionar assimetria do pavimento da fossa hipofisária e da superfície inferior da glândula, não estando presentes sinais indirectos de neoplasia na região hipotálamo-hipofisária.

O Ferro sérico, Transferrina, Ferritina e a SACE, efectuados para eliminar outras causas secundárias de hipogonadismo, foram normais.

Como complemento foi pedida densitometria óssea que revelou acentuada osteoporose da coluna lombar, com perda de vinte e nove pontos percentuais em relação à massa óssea considerada normal para o grupo etário (Figs. 6 e 7).

O doente foi submetido a terapêutica adequada com hCG, 5000 UI subcutâneas três vezes por semana, que reduziu para duas vezes por semana aos seis meses de tratamento, tendo desencadeado a puberdade (Figs. 8 e 9) e havendo normalização dos níveis séricos de testosterona. Actualmente mantém terapêutica com baixas doses de hCG.

Discussão

Nos Primatas o eixo hipotálamo--hipófise-gónadas encontra-se extremamente activo durante o período neonatal, seguindo-se um misterioso período de supressão durante a infância. Na puberdade há uma reactivação da secreção de GnRH, cujo processo permanece incerto.^{4,5}



FIG. 4



FIG. 5

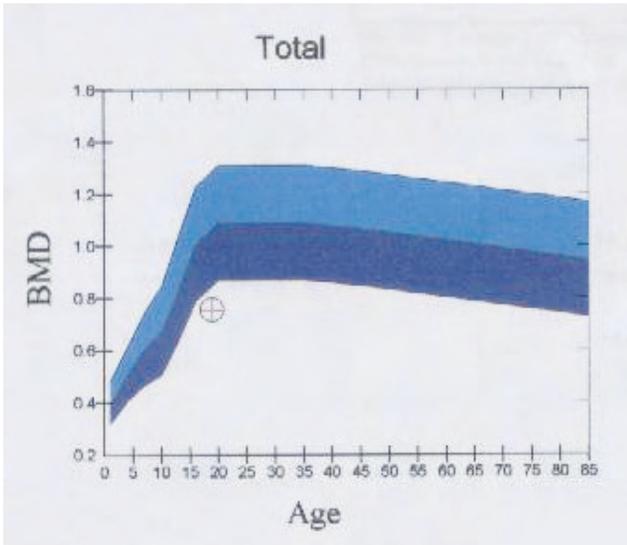


FIG. 6

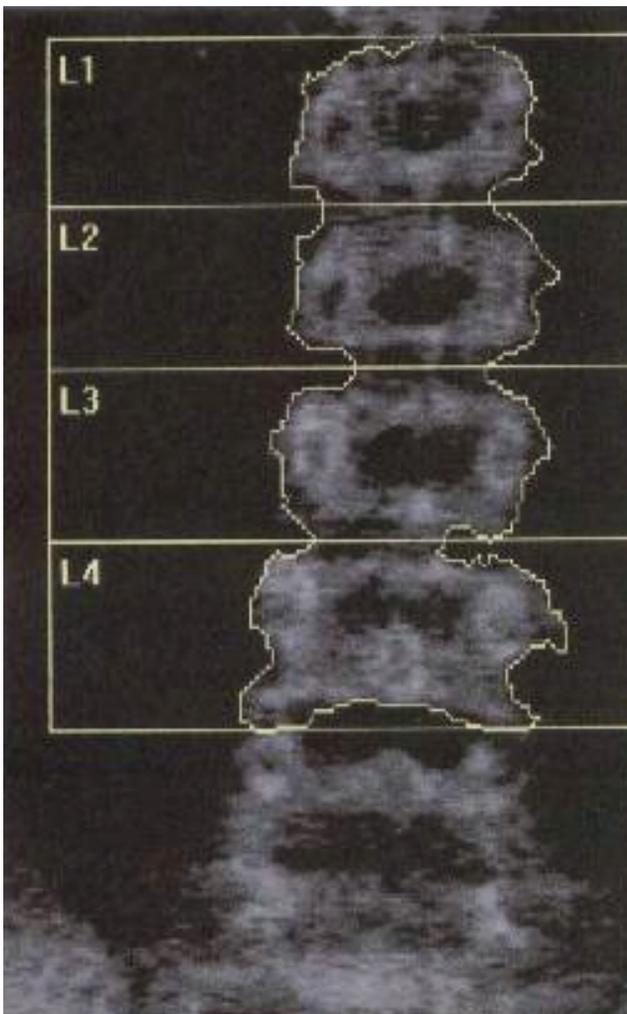


FIG. 7

O início da puberdade é influenciado por factores genéticos e ambientais.⁴

Um estudo efectuado por Seminara e colegas estabeleceu a relação causal entre mutações do gene GPR54 (G Protein-coupled receptor gene) e o hipogonadismo hipogonadocócico, sugerindo que este receptor é essencial para a normal fisiologia da puberdade.^{4,5}

O hipogonadismo pode ser provocado por uma enorme variedade de causas orgânicas incluindo processos infiltrativos e lesões ocupando espaço, como a Hemocromatose, doenças granulomatosas, tumores hipofisários e hipofisite linfocítica.⁶

Outras causas são doenças agudas graves, stress, malnutrição, excesso de exercício físico. No entanto, nestes casos, os níveis séricos de testosterona, embora baixos, são significativamente mais altos do que na deficiência de GnRH congénita. O hipogonadismo associado a traumatismo encefálico, normalmente é transitório.⁶

No caso descrito estamos perante um fenótipo característico, com doseamentos hormonais que revelam tratar-se de um Hipogonadismo Secundário Isolado, associado a hiposmia e, dada a inexistência de causa adquirida, foi colocado o diagnóstico de Síndrome de Kallmann (SK).

A SK é um distúrbio genético relacionado com uma anomalia do sistema olfactivo durante a vida embrionária.^{7,8,9}

Manifesta-se clinicamente pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico a anosmia/hiposmia.^{1,2,10}

Esta associação foi descrita pela primeira vez por Maestre de San Juan, em 1856; no entanto só em 1944, Kallmann e Schoenfeld associaram esta doença a uma base genética, pela observação de onze membros de três famílias com esta patologia.^{3,8}

A sua verdadeira incidência é difícil de avaliar. Num estudo francês (Fromantin, 1973) a prevalência era de 1 caso para 10000 homens, enquanto outro grande estudo (Filippi, 1986), relata uma prevalência de 1/86000.^{3,11}

A relação homem/mulher é de aproximadamente 4:1; quando são avaliados os casos familiares isoladamente, a relação cai para 2,5:1.^{3,11}

Cerca de dois terços dos casos de SK são esporádicos. A transmissão genética pode ser autossómica dominante (aproximadamente 64 % das famílias), autossómica recessiva (cerca de 25 %), ou ligada



FIG. 8



FIG. 9

ao cromossoma X (11 %), resultando numa grande variabilidade fenotípica.^{10,11,12}

A SK pode estar associada a uma variedade de anomalias incluindo: defeitos da linha média como fenda palatina; agenesia renal; anormalidades neurológicas: daltonismo, epilepsia, défices auditivos, movimentos em espelho; alterações cardíacas: defeitos do septo, bloqueio AV.^{3,11}

Inicialmente, o tratamento é feito com gonadotrofina coriônica (hCG), para indução da esteroidogénese, a partir das células de Leydig. Numa fase posterior pode tornar-se necessário o uso de menotropinas (FSH recombinante) para induzir as células de Sertoli

à espermatogénese.^{13,14}

A deficiência congénita de GnRH habitualmente dura toda a vida e, por isso, os doentes necessitam de tratamento a longo prazo, podendo existir exceções.¹⁵ ■

Bibliografia

1. James E. Griffin, "Distúrbios dos testículos", Harrison Medicina Interna 2002; 15ª ed (vol II): 2277-2288.
2. Peter J. Snyder, MD, Up to date, vol. 10, nº1, 2002;www.uptodate.com (800) 998-6374
3. Stephanie B. Seminara, "Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human", Endocrinology reviews 1998;19 (5): 521-539.
4. David R. Beier, "Bench and bedside- The G Protein-Coupled Receptor GPR54 and puberty", N Engl J Med 2003; 349 (17): 1589-1592.
5. S. B. Seminara and others, "The GPR54 gene as a regulator of Puberty", N Engl J Med 2003; 349 (17): 1614-1627.
6. L. N. Nachtigall, "Adult-onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism – A treatable form of male infertility", N Engl J Med 1997; 336 (6): 410-415.
7. Alvin M. Matsumoto, "Secondary Hypogonadism", Cecil Text Book of Medicine, 1990, 18ª ed., vol. II, 1236-1250
8. Pedro de Melo Freitas, Sílvia Carvalho et al. "Neurorradiologia da Síndrome de Kallmann", Acta Médica Portuguesa 2001; 14: 123-126.
9. Jacobo Wortsman, MD, Larry F. Hughes, PhD, "Case report: Olfactory function in fertile eunuch with Kallmann's Syndrome", The American Journal of the Medical Sciences 1996; 311 (3): 135-138.
10. Oliveira LM, Stephanie B. Seminara, "The importance of autosomal genes in Kallmann's Syndrome: genotype-phenotype correlations", J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86 (4): 1532-1538.
11. Nicholas A Tritos, "Kallmann's Syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism", Medline- last updated: Nov, 2003; Copyright 2003, eMedicine.com, Inc
12. Stephanie B. Seminara, Oliveira LM, "Genetics of hypogonadotropic hypogonadism", J Endocrinol Invest 2000 ; 23 (9): 560-565.
13. Placzkiewicz E., Baldyz-Waligorska A., "Kallmann's Syndrome: skeletal and psychological aspects of late diagnosis", Ann Endocrinol (Paris) 2003; 64(4):277-280.
14. Dissaneevate P, Warne GL, Zacharin MR, "Clinical evaluation in isolated hypogonadotropic hypogonadism", Journal Paediatric Endocrinol Metab 1998; 11 (5): 631-638.
15. Quinton R, CheoW, "Kallmann's Syndrome: is it always for life?", Clin Endocrinol (Oxf) 1999 ; 50 (4): 481-485.